

Aromás és heteroaromás acetilének szintézise palládium-katalizált reakciókkal

doktori értekezés

Tolnai Gergely László

okleveles vegyészmérnök



Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémia Doktori Iskola,
Szintetikus kémia, anyagtudomány és biomolekuláris kémia doktori program

A doktori iskola vezetője: Dr. Inzelt György

egyetemi tanár

Programvezető: Dr. Perczel András

egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Novák Zoltán

egyetemi adjunktus

Budapest, 2013.

Tartalomjegyzék

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	4
RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK	5
1. ELMÉLETI BEVEZETŐ.....	6
1. 1. ACETILÉNEK A SZERVES KÉMIÁBAN	6
1.1.1. AZ ACETILÉN KÖTÉSSZERKEZETE	6
1. 1. 2. AZ ACETILÉN REAKTIVITÁSA.....	8
1. 2. ACETILÉNEK JELENTŐSÉGE.....	8
1. 2. 1. IPARI ELŐÁLLÍTÁS ÉS ALKALMAZÁS.....	8
1. 2. 2. ACETILÉNSZÁRMAZÉKOK ELŐFORDULÁSA A TERMÉSZETBEN	10
1. 3. ACETILÉNEK ELŐÁLLÍTÁSA.....	15
1. 3. 1. ELIMINÁCIÓS ÉS ÁTRENDÉZŐDÉSES REAKCIÓK	16
1. 3. 2. ACETILÉNEK NUKLEOFIL REAKCIÓI	21
1. 3. 3. ELEKTROFIL ALKINILEZÉS	39
1. 3. 4. ACETILÉNEK SZEREPE A TOTÁLSZINTÉZISEKBEN	47
2. SAJÁT EREDMÉNYEK.....	54
2. 1. „RÉZKATALIZÁLT” SONOGASHIRA KAPCSOLÁS MECHANIZMUSÁNAK VIZSGÁLATA ÉS AZ EREDMÉNYEK SZINTETIKUS ALKALMAZÁSA.....	54
2. 1. 1. MECHANIZMUSVIZSGÁLAT	54
2. 1. 2. SONOGASHIRA KAPCSOLÁS ALKALMAZÁSA EXTRÉM ALACSONY KATALIZÁTOR-MENNYISÉGGEL	67
2. 2. INDOLVÁZAS VEGYÜLETEK KÖZVETLEN ALKINILEZÉSE.....	74
2. 2. 1. AZ INDOL VÁZÁNAK C2 SZELEKTÍV KÖZVETLEN ALKINILEZÉSE PD KATALIZÁTOR SEGÍTSÉGÉVEL	74
2. 2. 2. IRÁNYÍTÓ CSOPORTOK ALKALMAZÁSÁNAK HATÁSA AZ ÁTALAKÍTÁS KIMENETELÉRE	74
2. 2. 3. AZ OLDÓSZER HATÁSA AZ ALKINILEZÉSRE	75
2. 2. 4. A MEGFELELŐ KATALIZÁTOR KIVÁLASZTÁSA	78
2. 2. 5. ADALÉKANYAGOK HATÁSA A REAKCIÓ KIMENETELÉRE	80
2. 2. 6. A HIPERVALENS JÓDVEGYÜLET	81
2. 2. 7. KITERJESZTHETŐSÉGI VIZSGÁLAT	83
2. 2. 8. SPEKULATÍV MECHANIZMUS.....	86
2. 2. 9. ÖSSZEFOGLALÁS.....	88
3. KÍSÉRLETI RÉSZ.....	89
3. 1. 1. A PALLÁDIUM HATÁSA A RÉZKATALIZÁLT SONOGASHIRA REAKCIÓRA.....	89

3. 1. 1. 1. ÁLTALÁNOS BEVEZETŐ	89
3. 1. 1. 2. A RÉZKOMPLEXEK ELŐÁLLÍTÁSA	91
3. 1. 1. 3. TÁBLÁZATOS ADATOK	92
3. 1. 2. XANTHOPAPPIN A ELŐÁLLÍTÁSA	99
3. 2. INDOLVÁZAS VEGYÜLETEK KÖZVETLEN C2 ALKINILEZÉSE	105
3. 2. 1. ÁLTALÁNOS MUNKAMÓDSZEREK	105
3. 2. 2 A REAGENSEK ÉS KATALIZÁTOR ELŐÁLLÍTÁSA	106
3. 2. 3. A KIINDULÁSI ANYAGOK ELŐÁLLÍTÁSA	108
3. 2. 3. 1. ÁLTALÁNOS KÖRÜLMÉNY AZ INDOLOK METILEZÉSÉRE:	108
3. 2. 3. 2. EGYÉB N-SZUBSZTITUÁLT INDOLSZÁRMAZÉKOK	112
3. 2. 4. A REAKCIÓKÖRÜLMÉNYEK OPTIMÁLÁSA	118
3. 2. 5. ÁLTALÁNOS ELJÁRÁS INDOLSZÁRMAZÉKOK SZELEKTÍV C2 ALKINILEZÉSÉRE	119
3. 2. 5. 1. 1-METIL-2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1H-INDOL (249)	119
3. 2. 5. 2. 5-JÓD-1-METIL-2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1H-INDOL (263)	120
3. 2. 5. 3. 5-KLÓR-1-METIL-2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1H-INDOL (264)	120
3. 2. 5. 4. 5-FLUOR-1-METIL-2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1H-INDOL (262)	120
3. 2. 5. 5. 5-BRÓM-1-METIL-2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1H-INDOL (265)	121
3. 2. 5. 6. 6-BRÓM-1-METIL-2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1H-INDOL (266)	121
3. 2. 5. 7. 7-BRÓM-1-METIL-2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1H-INDOL (267)	122
3. 2. 5. 8. 1-METIL-5-NITRO-2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1H-INDOL (268)	122
3. 2. 5. 9. 1-METIL-6-NITRO-2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1H-INDOL (270)	123
3. 2. 5. 10. 5-METOXI-1-METIL-2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1H-INDOL (269)	123
3. 2. 5. 11. 1-(3-FENILPROPIL)-2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1H-INDOL (261)	124
3. 2. 5. 12. 1-BENZIL-5-METOXI-2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1H-INDOL (273)	124
3. 2. 5. 13. 1-BENZIL-2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1H-INDOL (271)	125
3. 2. 5. 14. 1-ALLIL-2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1H-INDOL (272)	125
3. 2. 5. 15. 2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1-(2-((TRIIZOPROPILSZILIL)OXI)ETIL)-1H-INDOL (274)	125
3. 2. 5. 16. 1-(2-BRÓMETIL)-2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1H-INDOL (275)	126
3. 2. 5. 17. 1-((1,3-DIOXOLÁN-2-IL)METIL)-2-((TRIIZOPROPILSZILIL)ETINIL)-1H-INDOL (276)	126
SPEKTRUMOK	128

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálával tartozom mindazoknak, akik segítsége nélkül nem jutottam volna el a dolgozat beadásáig. Köszönettel tartozom azoknak, akik önzetlenül egyengették az utamat: *dr. Baráth Gábornak, Dr. Kotschy Andrásnak, Dr. Hazai Lászlónak, Diane Villaxnak, Vasvári Ágnesnek.*

Köszönetemet fejezem ki labortársaimnak. *Borsodiné Dr. Komáromi Annának* a kezdeti tanácsokért, és hogy egy VRK-nyi idő alatt is mindig tartalmas beszélgetést tudtunk folytatni. Külön köszönetem *Gonda Zsombornak* a ppb Pd témában való közös munkáért, a mérlegszobás Belgákért, friss királyvízért, végletes precizitásért. Köszönöm *Kovács Szabolcsnak* a hajnali ösztönző kávézásokat és motiváló munkakedvet. Köszönöm *Szabó Fruzsínának*, hogy a trifluorecetsavanhidrides ampullákat kinyithattam, cserébe egy otthelyezett koszos üvegedényt sem vágott hozzám. Köszönöm labortársaimnak, *Székely Annának, Králl Péternek, Pethő Bálintnak*, a frakcióváltások közötti tartalmas, vidám időszakokért. Szintén hálás vagyok a „fiatal generációnak”, *Aradi Klárának, Tischler Orsolyának, Póti Ádámnak, Sinai Ádámnak, Gyergyószegi Zsófiának, Tóth Balázsnak, Mészáros Ádámnak, Simkó Dánielnek.* Köszönet *Dr. Kele Péternek* és csoportjának.

Je remercie *Jerome Waser* de l'année passée chez lui. That year was the most important in the development of my professional career. I have learnt a lot of practice and passion for chemistry in Lausanne. Thank you for welcoming and tutoring me. Many thanks for *Dr. Johnatan Brand* and *Stephanie Ganss*. I am thankful to *Dr. Reto Frei* for all the advices and techniques on chemistry, and especially for being the only labmate who I could share bike, wife, baby issues altogether :). I also thank *Victoria Vita, Ugo Orcel* for the fun they shared with me in the last period.

Köszönet Édeasapámnak, akitől megtanultam, hogy hogyan kell gyakorlati problémákat megoldani, és Édesanyámnak, aki mindig ösztönzött, hogy meg is oldjam. Köszönöm a segítséget, befektetett bizalmat és kitartást.

Ez a dolgozat soha nem jöhetett volna létre támogató családom nélkül. *Melinda, Julcsi és Tesó!* Köszönöm a kitartást, támogatást és szeretetet!

Elsődlegesen hálával tartozom *Dr. Novák Zoltánnak*, aki a szó legnemesebb értelmében vezetőm volt az elmúlt években, és akitől szakmai tapasztalatainak megosztásán túl, rengeteg megértést, odaadó figyelmet, vidámságot, inspirációt kaptam.

Rövidítésjegyzék

Ac	Acil
Ar	Aril
acac	Acetilacetonát
Bu	Butil
Bu	butil
CMD	Concerted deprotonation metallation
DCM	diklórmétán
DIPA	diizopropiletilamin
DMEDA	N,N'-dimetiletiléndiamin
DMF	dimetilformamid
DPPE	bisz(difenilfoszfánó)-1,2-etán
DPPP	bisz(difenilfoszfánó)-1,3-propán
DSC	differential scanning Calorimetry, differenciális pásztázó kalorimetria
ekv.	ekvivalens
HMDS	hexametildiszilazán
HMPA	hexametilfoszforamid
L	Ligandum
NHC	N hetereociklikus karbén
OAc	acetát
OTf, Triflát	Trifluormetánszulfonát
Ph	fenil
ppb	part-per-billion, Milliárdod rész
ppm	part-per-million, Milliomod rész
PyBOX	Piridilbenzoxazolin
R, Q, G	közelebből meghatározatlan szerves funkcióscsoport
<i>Si</i>	Szilil védőcsoport
TBDPS	tercbutildifenilszilil
THF	tetrahidrofurán
TIPS	triizopropilszilil
TIPS-EBX	Triizopropilszililetinilbenzjodoxolon
TMS	Trimetilszilil
TOF	turnover frequency
TON	turnover number

1. Elméleti bevezető

1. 1. Acetilén a szerves kémiában

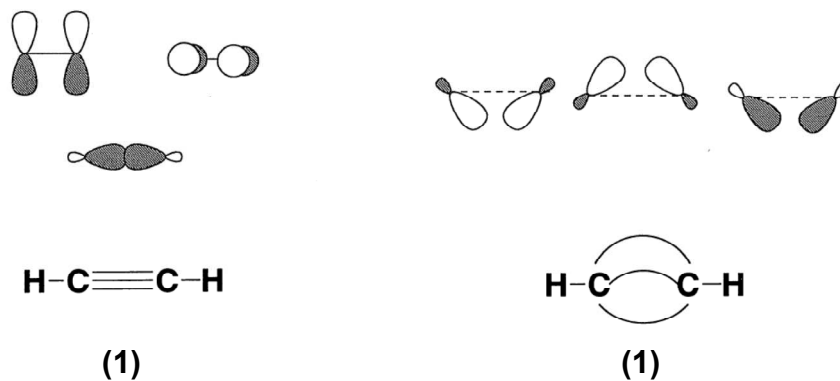
Az acetilén (**1**), vagy másképpen etin a legegyszerűbb szerves molekula. Ez az egyik legkevesebb atomot tartalmazó molekula és a többi szénhidrogénhez hasonlóan csupán kétféle atomból áll, valamint itt egy lineáris alkatú molekuláról van szó, ami nagyobb mértékű szimmetriát biztosít a planáris olefineknél, vagy tetragonális paraffinoknál. Habár az acetilén alig összetettebb struktúra egy kétatomos molekulánál, többszörös telítetlensége végett sokoldalúan viselkedhet a különböző reakciópartnerekkel szemben. A hármas kötés, mint funkcionalitás kiemelkedő reaktivitása és változatos kémiai viselkedése következtében az acetilén (**1**) és annak összetettebb származékai széles körben felhasználhatóak kémiai szintézisekben.

1.1.1. Az acetilén kötésszerkezete

A 14 elektronos molekulák szerkezetének és viselkedésének megértését nagyban segítheti a molekulapályák elmélete. A molekulapálya elmélet szerint az acetilén egy σ -kötéssel és két egymásra merőleges π -kötéssel rendelkezik. Az első kötést két hibridizált s-pálya, míg utóbbiakat a szénatomok egymásra merőleges p-pályája hozza létre (1. ábra, bal oldal). Ez a kötéselmélet azonban nem veszi számításba az elektronok egymásra való hatását a molekulában.

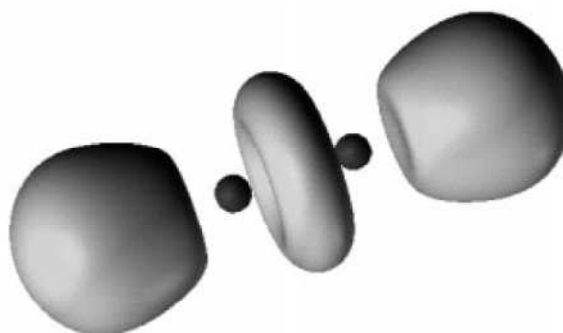
A rezonancia elmélet szerint a kötések a szénatomok sp^3 hibridizált atompályái hozzák létre, szemléletesen két sp^3 hibridizált szénatom 3 atompályájának kombinációjával írhatjuk le. Az azonos fázisban levő pályák a kötések egy hajlított, „banán-alakú” térrészben írják le (1. ábra, jobb oldal).¹

¹ Plattner, D. A.; Li, Y.; Houk, K. N. a *Modern Acetylene Chemistry c. könyvben*; Wiley-VCH Verlag GmbH: 2007, 1. oldal



1. ábra Az acetilénkötés a pálya- és rezonanciaelmélet szerint

A kötések a két szénatom körül egyik előző kötéselmélet szerint sem körszimmetrikusak, így elforgatásuk elvileg csak energiabefektetéssel volna lehetséges, azonban a p pályák már kis szögelfordulással képesek volnának átlapolni az átellenes p pályával. A kötésben részt vevő p pályák közül az egyiket gondolatban 45°-kal elforgatva a legalacsonyabb az elmélet szerint az átfedés, de ennél nagyobb elforgatásnál már új kötést hozunk létre. Ez felveti azt az érdekes – bár merőben elméleti – kérdést, hogy az acetilénben a hármas kötés körül gátolt-e a rotáció. A kérdés megválaszolása azonban a cisz-transz izoméra látható jele nélkül nehézkes. Összetett elméleti kémiai számítások szerint az acetilénkötés egy hengerszimmetrikus térrészben helyezkedik el a két szénatom képzeletbeli tengelye körüli térben² (2. ábra).



2. ábra Az acetilén molekulapályái¹

² Silvi, B.; Savin, A. *Nature* **1994**, 371, 683.; Rescigno, T. N.; Nicolas, D.; Orel, A. E. *J. Phys. B: At., Mol. Opt. Phys.* **2012**, 45, 194001.

1. 1. 2. Az acetilén reaktivitása

A kötések erőssége szintén egy jelentős kérdés, mivel ez a szerkezeti jellegzetesség erősen befolyásolja a kémiai viselkedést. Ellentétben a $C\equiv N$ illetve $N\equiv N$ hármas kötésekkel az acetilénben a $C\equiv C$ kötés egy kötésre eső kötési energiája a kötés rendjével csökken.¹

Az acetilén **(1)** a hármas kötés nagy elektronsűrűsége miatt hajlamos az eténhez hasonlóan elektrofil addíciós reakciókra, így például fémkatalizátoron hidrogénnel telíthető. Az acetilén azonban más módon is reagáltatható elektrofilekkel, mivel a terminális acetilének lánczáró protonja több nagyságrenddel könnyebben eltávolítható, mint egy alkáné, vagy egy alkéné (pKa paraffin: 51, olefin 44, fenilacetilén: 28,8³). A proton erős bázisokkal való egyszerű eltávolíthatóságának oka az sp hibridállapotú szénatomok molekulapályáinak erős s karakterében rejlik, mivel így a molekulapályák közelebb esnek az atommagokhoz.⁴ A terminális acetilén konjugált bázisa így elektrofilekkel addíciós illetve szubsztitúciós reakcióba vihető.

1. 2. Acetilének jelentősége

1. 2. 1. Ipari előállítás és alkalmazás

A szén- szén hármas kötést tartalmazó vegyületek nagyon fontosak az iparban, különösképpen a vegyiparban. Az acetilén a második világháború előtt jelentős szerepet töltött be energiaforrásként és kémiai nyersanyagként is. Az acetilénipar fejlődésében számottevő szerepet játszott, hogy a németek mindkét világháború alatt el voltak zárva a Közel-Keletről érkező kőolajtól illetve a Délkelet-Ázsiából érkező latextől. Mivel a német ipar bővében volt köszénnek és mészkőnek, a náci Németország mind alapanyag mind energiatermelés szempontjából támaszkodott a kalcium-karbidból nyerhető acetiléngázra. Annak ellenére, hogy már az első világháború alatt is képesek voltak gumihelyettesítőt gyártani az acetilénre, mint alapanyagra támaszkodva, sem a termék „metilgumi” sem a gyártási folyamat nem volt célravezető, mivel az acetiléngáz kezelését ekkor még nem oldották meg. Az etin ugyanis hígítatlan formában nagyobb nyomáson már szobahőmérsékleten is bomlásnak indulhat szénné és hidrogénné. Az 1930-as években Walter

³ Matthews, W. S.; Bares, J. E.; Bartmess, J. E.; Bordwell, F. G.; Cornforth, F. J.; Drucker, G. E.; Margolin, Z.; McCallum, R. J.; McCollum, G. J.; Vanier, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7006.

⁴ Simandi, L. I. a *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, Pt 1 c. könyvben (szerk.: Patai, S.; Rappoport, Z.), Wiley, New York, **1983**, 529–534.

Reppe igazi áttörést hozott az acetiléniparban. Külön erre a célra tervezett, szécsavarozható, gömb alakú rozsdamentes acél tartályokkal és az etin inert gázzal való hígításával megoldotta az emelt nyomásokon történő biztonságos munkát. Így már képesek voltak nagy volumenben pl. etént illetve 1,3-butadiént gyártani, melyek a „buna S” nevű műgumi alapanyagai. A harmadik birodalom harci gépezete tehát az acetilén kerekén gördülve igazta le Európát.⁵

Az ipari acetiléngyártás ma elsősorban a metán pirolízisén alapul.⁶ Az eljárás előnye a kalcium-karbidos eljárással szemben, hogy nem keletkeznek a CaC_2 szennyezői általi melléktermékek, nevezetesen PH_3 , H_2S , NH_3 . A két eljárás között a kiindulási anyagok ára és hozzáférhetősége illetve a keletkező acetilén tisztításának ára dönt. A kőolajkészletek kimerülésével a kőszénen alapuló kalcium-karbidos eljárás ismét előtérbe kerülhet.⁷

Az acetiléntermelés maximuma az 1960-70-es évekre tehető, ekkor oldották meg ugyanis a könnyebben hozzáférhető etilénből az acetaldehid és akrilnitril előállítását. Habár ezek gyártása is megoldott eténből, napjainkban az acetilént, különösen Kínában elsősorban a vinil-klorid és vinil-észterek valamint éterek előállítására használják a nagyipari folyamatokban.

Manapság az acetilén, mint energiahordozó jelentéktelen szerepet játszik. Felhasználják azonban hegesztésre, illetve fémvágásra. A tökéletes égéshez oxigént kevernek a lángtérbe, ellenkező esetben korom keletkezik melléktermékként. Az acetilén oxigénnel égő lángja a legmagasabb hőmérsékletű hétköznapi eszközökkel elérhető láng, hőmérséklete elérheti 3450°C -ot⁸ (összehasonlításként a durranógáz lángja $\sim 2800^\circ\text{C}$ -os)

Az etin egy másik alkalmazási területe, hogy hármas kötést tartalmazó molekulák alapanyagaként használják fel. Az propargil-alkoholok teljes vagy részleges telítésével olyan fontos ipari nyersanyagok illetve oldószerek alapanyagaihoz juthatunk, mint az N-metil pirrolidon, a THF, etilén glikol.^{6,9}

⁵ John C. Gilbert, Stephen F. Martin *Experimental Organic Chemistry*, Fifth edition, ISBN -13: 978-1-4390-4914-3

⁶ Pässler, P.; Hefner, W.; Buckl, K.; Meinass, H.; Meiswinkel, A.; Wernicke, H.-J.; Ebersberg, G.; Müller, R.; Bässler, J.; Behringer, H.; Mayer, D. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2000**.

⁷ Schobert, H. *Chem. Rev.* **2013**. doi: 10.1021/cr400276u

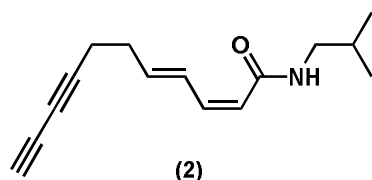
⁸ Zeatoun, L. y. A.; Morrison, P. W. *J. Mater. Res.* **1997**, *12*, 1237.

⁹ Trotuş, I.-T.; Zimmermann, T.; Schüth, F. *Chem. Rev.* **2013**. doi: 10.1021/cr400357r

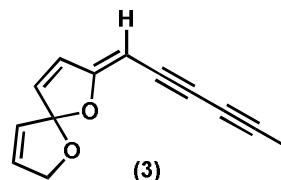
1. 2. 2. Acetilénszármazékok előfordulása a természetben

Hármas kötést tartalmazó molekulák számos növényben, gombában és állatban jelen vannak.¹⁰ A vegyületsorozat legtöbb tagja hasonló telítetlenségi mintázattal rendelkezik az analóg zsírsavakéhoz, ebből következtethetünk arra, hogy az élővilágban ezek lehetnek a telítetlen vegyületek prekursorai.¹¹ A hipotézist bizonyítja, hogy a ¹⁴C izotópvizsgálatok során a *Tricholoma gammopodium* gombafaj képes volt a jelölt szénláncot poliinné redukálni.¹² A természetes acetilénszármazékok a legtöbb esetben a többszörös telítetlenséget tartalmaznak egy molekulán belül, igen elterjedtek az alternáló hármas és egyes kötést tartalmazó láncok. A hármas kötést tartalmazó molekulákat, függetlenül a telítetlenségek számától poliacetiléneknek nevezzük, habár a kifejezést szintén használják az acetilén elméleti polimerizálásakor keletkező oligo- és polimerekre is.¹³ A természetes acetilénszármazékok között ritka kivételt képeznek azok a vegyületek, melyek csak egyszeresen telítetlenek, jellemzőek a konjugált C=C és C≡C kötések, illetve a két telítetlen rész közötti egy sp³ hibridállapotú szénatom jelenléte.

A természetes acetilénszármazékok szerteágazó hatást fejthetnek ki biológiai szervezetekre. A kamilla kivonatában 20% körüli mennyiségben vannak jelen a poliinek (3. ábra, (3)), melyek szerepet játszhatnak az extraktum gyulladáscsökkentő és antibiotikus hatásában.¹⁴ Az alternatív gyógyászatban manapság igen felkapott kasvirág (*Echinacea*) kivonatban is nagy mennyiségben találtak különféle acetilénszármazékokat (3. ábra, (2)).¹⁵



Diin amid a *Echinacea purpurea*-ból



transz (Z) Spiroéter a kamillából

3. ábra Példák természetes acetilénszármazékokra

¹⁰ Scrimgeour, C. M. az *Aliphatic and Related Natural Product Chemistry* -ben;., Szerk.; Gunstone, F. D, The Royal Society of Chemistry: **1981**; 2. kötet, 1. oldaltól

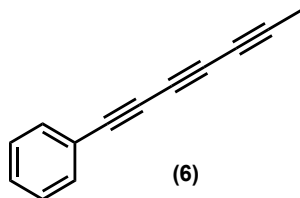
¹¹ Hansen, L.; Boll, P. M. *Phytochemistry* **1986**, 25, 285.

¹² Bu'Lock, J. D.; Smith, G. N. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 332.

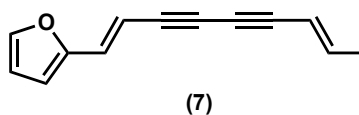
¹³ Az acetilént Ziegler-Natta katalizátorral is lehet konjugált poliinné alakítani, de a reakció irányíthatatlansága miatt általában gyűrűnyitási polimerizációval állítják elő.

¹⁴ Srivastava, M.; Misra, N.; Singh, O.; Khanam, Z. *Pharmacogn. Rev.* **2011**, 5, 82.

¹⁵ Matovic, N. J.; Hayes, P. Y.; Penman, K.; Lehmann, R. P.; De Voss, J. J. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4467.



Aromás triin a *Bidens Pilosa*-ból



Atractilodin

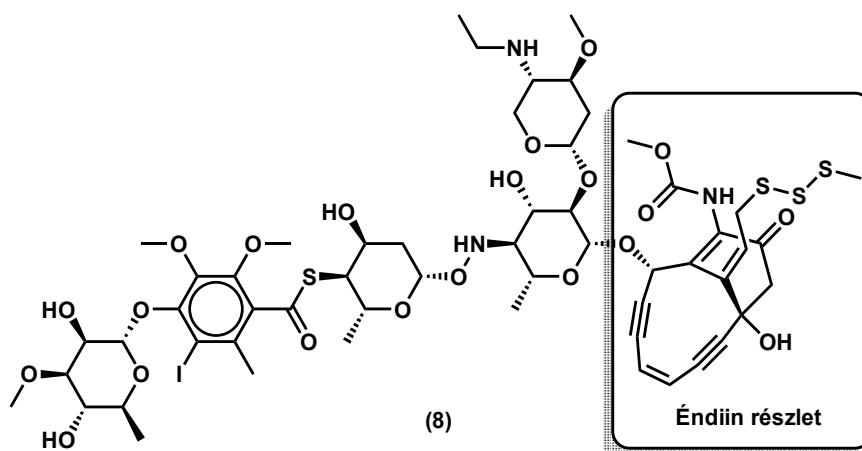
5. ábra Aromás acetilének



6. ábra A kő, melynek mikróbai calicheamicint termeltek

A természetes acetilénszármazékok egyik szép példája a calicheamicin (7. ábra, (8)), melyet egy baktériumtenyészetből vontak ki amerikai kutatók,²¹ és amellet, hogy hatásos antibiotikumnak bizonyult, a tumorsejtekre is irtóhatással volt. A vegyületet Texasban az országút mellett talált kődarab (6. ábra²²) mikrobáinak kitenyésztésével találták, és származékait a rákgyógyászatban alkalmazzák.²² Az anyagot egy

Micromonospora echinospora nevezetű baktériumfaj termeli.



7. ábra Calicheamicin

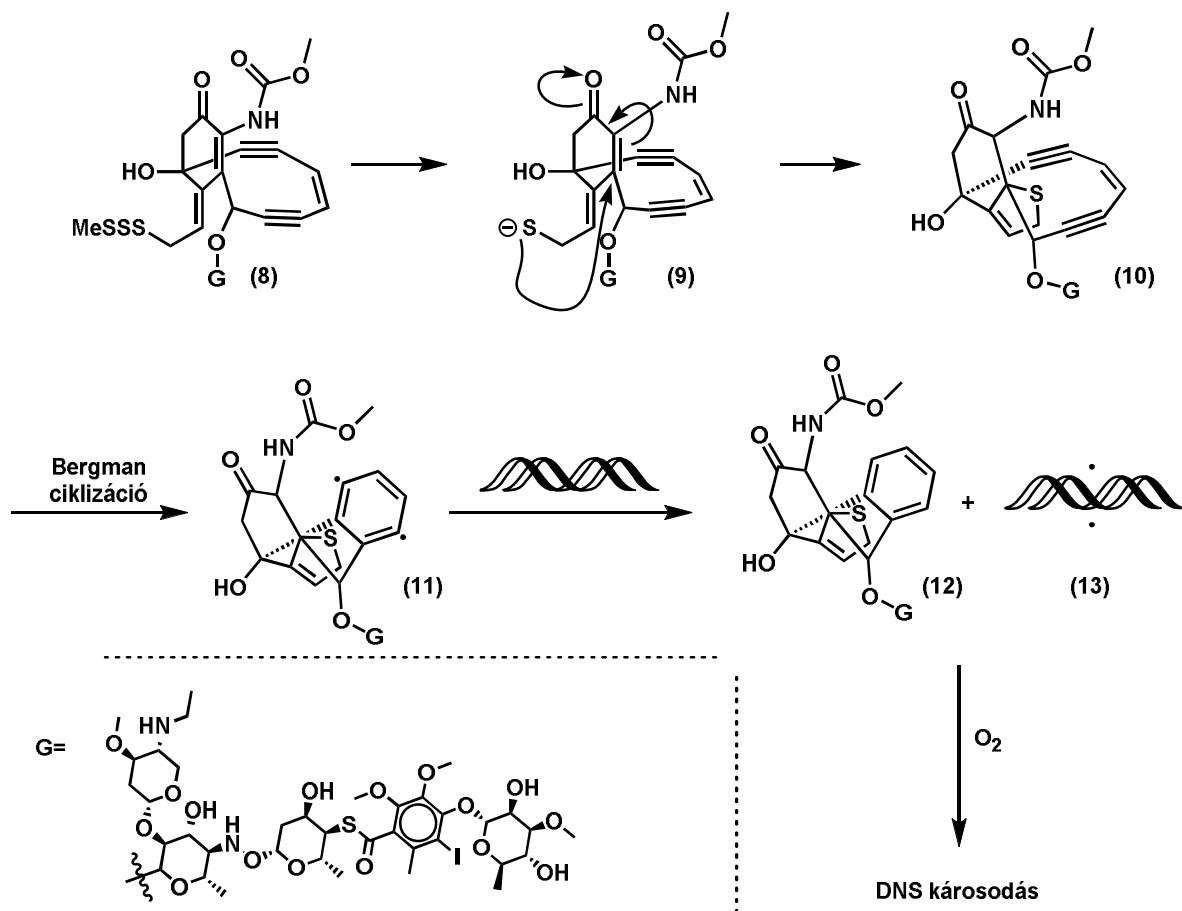
A molekula három fő szerkezeti egységre bontható. A cukorrészlet felel a kötődésért a sejthez,²³ míg az éndiin részlet a hatásmechanizmusért (8. ábra). A harmadik egység, a triszulfid funkció (molekuláris ravasz) nukleofil támadása indítja el a folyamatot, mely az enon részletre való konjugált addíció miatti konfigurációváltozással aktiválja a telítetlen részt

²¹ Lee, M. D.; Manning, J. K.; Williams, D. R.; Kuck, N. A.; Testa, R. T.; Borders, D. B. *J Antibiot (Tokyo)* **1989**, 42, 1070.

²² http://www.scripps.edu/newsandviews/e_20010226/nicolaou3.html (hozzáférés 2013 szeptember)

²³ Walker, S.; Landovitz, R.; Ding, W. D.; Ellestad, G. A.; Kahne, D. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1992**, 89, 4608.

(molekuláris robbanófej) a Bergman ciklizációra. A ciklizáció során keletkezett kettős gyök **(11)** képes DNS vázából hidrogénabsztrakcióra, az így létrejött DNS kettős gyök **(13)** pedig denaturálódik.



8. ábra Calicheamicin hatásmechanizmusa

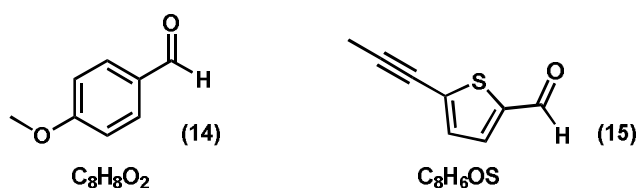
1. 2. 2. 1 Tiofénvázias acetilének, Xanthopappinok

A tiofénvázias acetilén illetve poliacetilén vegyületek elsősorban gombákban és növényekben fordulnak elő. A legtöbb származékot körömvirágfélékből vontak ki. A tiofénváz a telítetlen lánc butadiin részletére való formális H₂S addíciót követő ciklizációval alakul ki. Aesterace fajokból az addíciót követő vinil-tiolok metil étereit is kimutatták, ami a hármas kötésre történő addíció egyik bizonyítéka lehet. Az izotópvizsgálatok alapján a kén forrása a nátrium szulfát és a metionin is lehet.²⁴

Gombából kivont tiofén-acetilénre az első példa a Junipal **(15)**. A *Daedalea juniperina* kivonata nagy mennyiségben tartalmazott az említett vegyületből és ánizsaldehidből **(14)** is

²⁴ Minto, R. E.; Blacklock, B. J. *Prog. Lipid Res.* **2008**, 47, 233.

(9. ábra). A kutatók azt a következtetést vonták le, hogy a hasonló összegképletű vegyületeket a gombafaj ugyanabból a többszörösen telítetlen prekursorból állítja elő²⁵



9. ábra Ánizsaldehyd és Junipal

A tiofén-acetilének jelenléte bizonyítottan távoltartja a fonalférget, körömvirágféléket a dohányültetvényekbe ültetve a férgek jelenléte néhány év alatt jelentősen lecsökkent.²⁴

A tiofénvázas acetilénszármazékok nem csak a növényvédelemben használhatóak. Mind a tiofénvázas vegyületek mind pedig az acetilén funkcióval rendelkező molekulák fontos szerepet töltenek be a fototoxikus aktivitást mutató anyagok között. Fototoxikus aktivitáson azt a hatást értjük, amikor az élő szervezetbe bejutott vegyianyag csak fény jelenlétében fejt ki hatását.²⁶ A fényérzékenyítő anyagok leginkább a látható fény kék tartományába eső hullámhosszokkal történő besugárzás során fejtik ki hatásukat. Kétféle elfogadott hatásmechanizmus ismert. Mindkét mechanizmus első lépésében, a fényérzékenyítő anyag a foton energiája által gerjesztett állapotba kerül. Az I.-es típusú mechanizmus szerint ez a nagyenergiájú komplex először közvetlenül a szubsztrátnak adja át az energiáját, mely ezáltal könnyen oxidálódik, így roncsolódik. A II.-es típusú mechanizmus szerint a gerjesztett fototoxin a jelen lévő oxigént aktiválja, és az így keletkezett, leginkább triplett állapotú oxigén okoz károsodást a biológiai anyagban.²⁷ A tiofén funkciót tartalmazó fototoxinok között II.-es típusú, míg az acetilénsoportot tartalmazó vegyületek körében mindkét hatásmechanizmussal működő anyagokat találtak.²⁸

Nem meglepő tehát, hogy a mindkét fent említett funkcióval rendelkező vegyületek kiemelkedően teljesítenek e téren. Ilyen és hasonló tulajdonságú anyagok után kutatva kínai kutatók azt találták, hogy az őszirózsafélék (vagy másnéven fészkesvirágúak) családjába tartozó *Xanthopappus Subacaulis* (10. ábra²⁹) metanolos extraktuma erős irtóhatással volt az

²⁵ Birkinshaw, J. H.; Chaplen, P. *Biochem. J.* **1955**, 60, 255.

²⁶ Berenbaum, M. *Science* **1978**, 201, 532.

²⁷ Foote, C. S. *Photochem. Photobiol.* **1991**, 54, 659.

²⁸ Downum, K. R. *New Phytol.* **1992**, 122, 401.

²⁹ http://www.biotachina.org/db/data_photos/data_index?id=1&page=27&orderr=SPPING_LATIN2., hozzáférés: 2013 augusztus

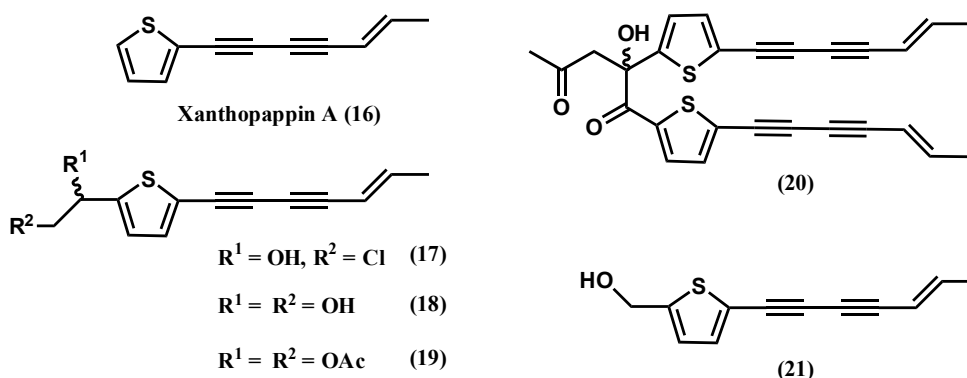
Aedes Albopictus (Ázsiai Tigrismoszkító) negyedidőszakos lárvájára. Bár a fenti szúnyogfaj



10. ábra Xanthopappus Subacaulis

Délkelet-Ázsiában őshonos, az éghajlatváltozással és a globalizációval egyre inkább elterjed Európa és Észak-Amerika mediterrán térségeiben.³⁰ A rovar jól adaptálódik az eredeti élőhelyétől különböző hőmérsékleti és egyéb környezeti viszonyokhoz, valamint többféle megbetegedésnek terjesztője.³¹

A kiemelkedő hatás miatt a kutatók megvizsgálták a növény aktív hatóanyagait és úgy találták, hogy három korábban leírt³² tiofén-poliacetilén **(18)**, **(19)** és **(21)** mellett három addig nem ismert anyag **(16)**, **(17)**, **(20)** is felelős lehetett a fototoxicitásért.³³ Az izolált 6 vegyület (11. ábra) fény hatására közel 3 nagyságrenddel hatékonyabb méregnek bizonyult a szúnyoglárva számára, mint a sötétben. A hatást, mivel meglehetősen lipofil vegyületekről van szó, valószínűleg a sejtmembrán roncsolásán keresztül fejti ki.



11. ábra Xanthopappinok

1. 3. Acetilének előállítása

Acetilének előállítására lehetőség van olyan reakciókkal, melynél a hármas kötést magát alakítjuk ki elimináció illetve átrendeződés során. A gyakorlatban méginkább elterjedt módszertan a már kész acetilén építőelemet elektrofil vagy nukleofil módon kapcsolja molekulákhoz.

³⁰ Caminade, C.; Medlock, J. M.; Ducheyne, E.; McIntyre, K. M.; Leach, S.; Baylis, M.; Morse, A. P. *Journal of The Royal Society Interface* **2012**.

³¹ Hochedez, P.; Jaureguiberry S.; Debruyne M.; Bossi P.; Hausfater P.; Brucker G.; et al. Chikungunya infection in travelers. *Emerg. Infect. Dis.* [Internetes kiadás, hozzáférés: 2013 augusztus].

³² Szendrei, K.; Reisch, J.; Varga, E. *Phytochemistry* **1984**, 23, 901.

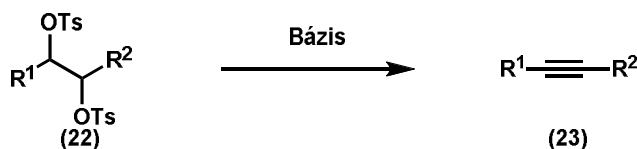
³³ Tian, Y.; Wei, X.; Xu, H. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1241.

1. 3. 1. Eliminációs és átrendeződéses reakciók

1. 3. 1. 1. Acetilének előállítása eliminációval

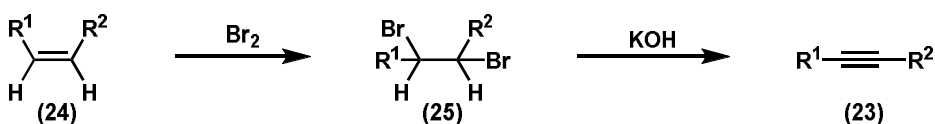
Az szén-szén hármas kötést tartalmazó vegyületeket hagyományosan eliminációs reakciókkal állítanak elő.

Vicinális dihidroxi vegyületek könnyen készíthetők oxovegyületekből, illetve olefinekből. A dihidroxi vegyületek triflálásával, vagy tozilálásával jó távozó csoportokat tartalmazó molekulákhoz juthatunk **(22)**, melyek magas hőmérsékleten kálium-hidroxiddal, illetve alkáli ömlesztéssel belső acetilénké alakulnak (12. ábra). Az alkáli-hidroxidos elimináció nem alkalmas terminális acetilének előállítására, mivel az alkalmazott körülmények között, amennyiben nincs láncelágazás a terminális acetilén izomerizálódik a megfelelő alk-2-inné.



12. ábra Hidroxivegyületek eliminációja

1,2-Dihalogenidek **(25)** a halogén addíciójával előállíthatók olefinekből **(24)**, és bázikus körülmények között az elimináció terméke acetilén **(23)**.^{34, 35}



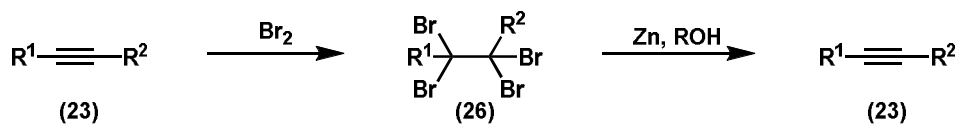
13. ábra Halogén eliminációja

A vicinális tetrahalogenidek **(26)** alkinné eliminálhatóak fém cink jelenlétében alkohol oldószerben. Mivel a kiindulási anyagok alkinekből állíthatók elő legegyszerűbben, így a módszer elsősorban az acetilének átmeneti megvédésére használják (14. ábra).³⁶

³⁴ *Org. Synth.*, **1963 Coll. Vol. 4**, 763 **1950** 30, 72

³⁵ Orita, A.; Otera, J. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 5387.

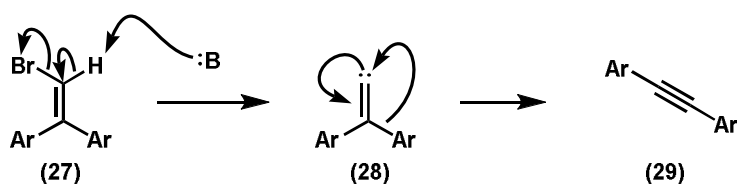
³⁶ Lempert, K. *Szerves Kémia*; Akadémiai kiadó, 1978.



14. ábra Acetilének átmeneti megvédése tetrahalogenidként

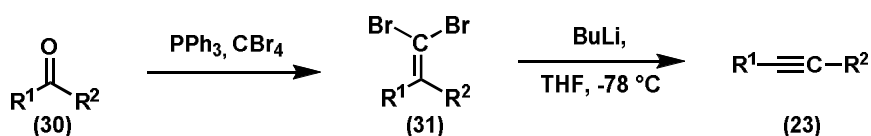
1. 3. 1. 2. Fritsch-Buttenberg-Wiechell reakció

A Fritsch-Buttenberg-Wiechell reakció során halogénezett olefinekből (27), erős bázis hatására, átrendeződés és elimináció során keletkezik belső acetilén (29).³⁷ A módszer korábbi változata monohalogénezett olefinekből indul ki,³⁸ azonban az alkalmazott magas hőmérséklet (~80 °C) csökkenti a módszer alkalmazhatóságát (15. ábra).



15. ábra Fritsch-Buttenberg-Wiechell reakció

Modern alkalmazások a szén-tetrabromidból és oxovegyületből (30) trifenilfoszfánnal könnyen előállítható dibrómolefin (31) származékok használatát helyezik előtérbe, így már a szárazjég hőmérsékletén is előidézhető az átalakulás (16. ábra). A reakció alkalmazásával akár 16 szénatomból álló konjugált acetilénláncot is létre lehet hozni.³⁹



16. ábra Modern FBW reakció

1. 3. 1. 3. Corey-Fuchs reakció

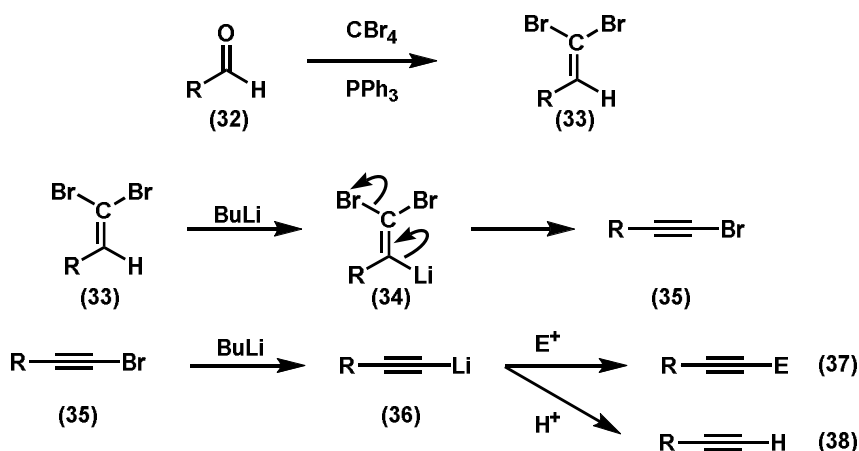
A Corey-Fuchs reakció voltaképpen a fenti reakció módosulata. Mivel aldehidekből (32) indulunk ki, ezért nem játszódik le vándorlás, azonban a dibróm-olefin (33) eliminációjakor keletkező brómacetilidben (35) a feleslegben jelenlévő lítium helyettesíti a halogént. Az így keletkező lítium-acetilid (36) sztöchiometrikus mennyiségű elektrofil

³⁷ Fritsch, P. *Leibig Ann.* **1894**, 279, 319.; Buttenberg, W. P. *Leibig Ann.* **1894**, 279, 324.; Wiechell, H. *Leibig Ann.* **1894**, 279, 337.

³⁸ Jahnke, E.; Tykwinski, R. R. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3235.

³⁹ Eisler, S.; Slepov, A. D.; Elliott, E.; Luu, T.; McDonald, R.; Hegmann, F. A.; Tykwinski, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2666.

jelenlétében hatékonyan alakul belső acetiléné (37), illetve protonforrás hozzáadásával terminális acetiléné (38) (17. ábra).⁴⁰ A kiindulási anyagok (aldehidek és elektrofilek) könnyű hozzáférhetősége illetve nagy variációja miatt a módszerrel széles spektrumban állíthatók elő láncvégi illetve belső acetilének.



17. ábra Corey-Fuchs reakció

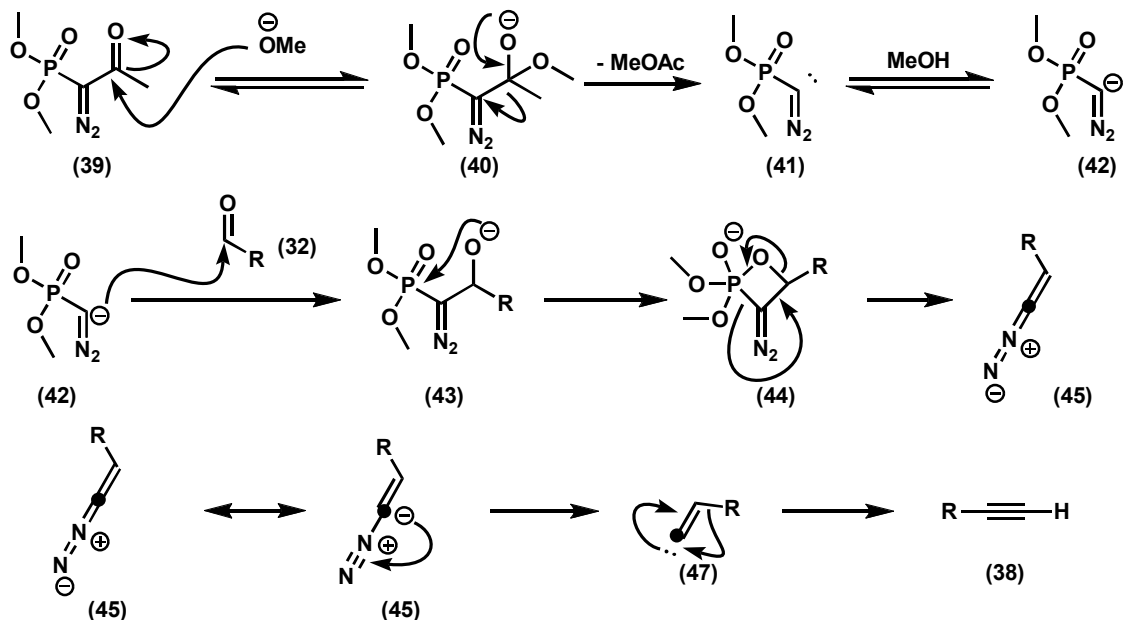
1. 3. 1. 4. Seyferth-Gilbert Homológ képzés

Seyferth-Gilbert reakcióban terminális acetiléneket (38) állíthatunk elő oxovegyületekből (32) kiindulva, α -diazofoszfónátok (39) segítségével.⁴¹ A reakcióhoz szükséges α -diazofoszfónátok nem beszerezhetők kereskedelmi forgalomból, azonban előállításuk egyszerűen kivitelezhető a megfelelő dioxofoszfónátokból tozil-azid és nátrium-hidrid segítségével.⁴² Az Ohira és Bestmann által kidolgozott módosítással enyhe reakciókörülmények alkalmazásával az acetilének szélesebb spektruma is előállítható (18. ábra).

⁴⁰ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769.

⁴¹ Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4997.

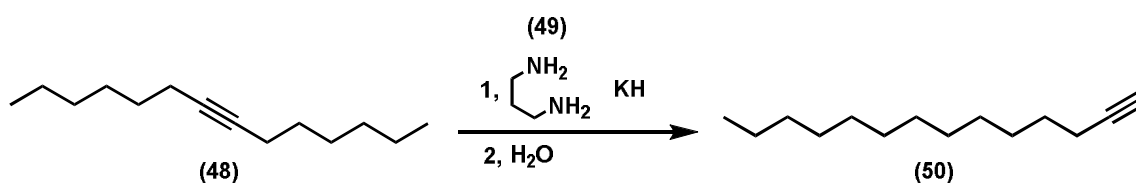
⁴² Gallant, P.; D'Haenens, L.; Vandewalle, M. *Synth. Commun.* **1984**, 14, 155.



18. ábra Seyferth-Gilbert homológképzés

1. 3. 1. 5. Alkin vándorlással járó reakciók

Egyenes láncú belső alkinek kálium 3-aminopropilamidáttal terminális acetilénkékké izomerizálhatóak.⁴³ A reagens nem izolálható, de nagy feleslegű 1,3-diaminopropán (49) kálium-hidrides deprotonálásával egyszerűen előállítható. A tetradek-7-in (48) perecek alatt szobahőmérsékleten kvantitatívan alakul a terminális izomerré (50) (19. ábra), annak ellenére, hogy egyirányú vándorlást feltételezve is legalább 13 protonnak kell helyzetet változtatnia a reakcióhoz. A tényleges mozgások száma ennél valószínűleg több, hiszen az acetilénfunkció vándorlása valószínűleg véletlenszerű.

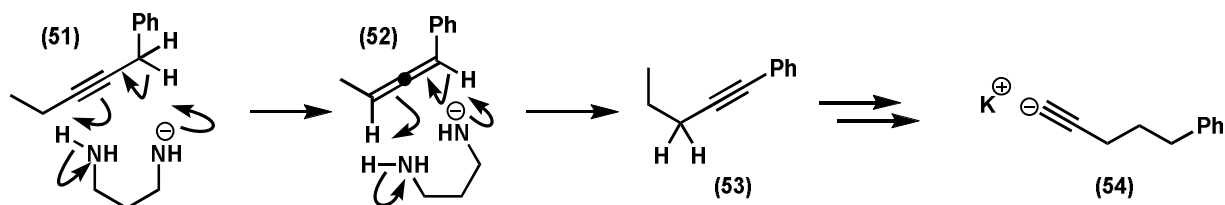


19. ábra Alkin vándorlás

A reakcióban jelentős mennyiségű atom vándorol, mitöbb a végtermék terminális alkin energiatartalma magasabb is a szubsztráténál, a feldolgozás előtt jelenlévő terminális acetilid (54) jelenléte mégis garantálja a magas hozamot és szelektivitást (20. ábra). A három szénatomos diamin (49) a nitrogénatomok megfelelő távolságának köszönhetően alkalmas a protonok összehangolt átvitelére. Elágazó láncú vegyületek nem alkalmazhatóak. A reakció

⁴³ Brown, C. A.; Yamashita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 891.

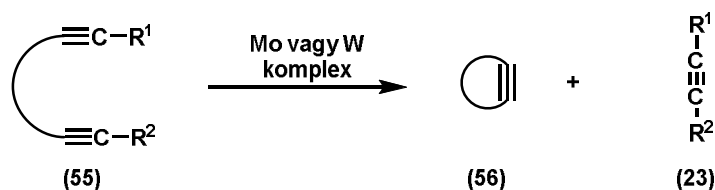
kivitelezhető és jól reprodukálható nagyobb mennyiségű kiindulási anyag esetén is, például 15 grammos tételben 85% körüli hozammal tudták izomerizálni a dec-2-in-ol-t dec-9-in-1-ol-lá.⁴⁴



20. ábra Alkin vándorlás feltételezett mechanizmusa

1. 3. 1. 6. Alkin metatézis reakció

Új szén-szén hármas kötés hozható létre molibdén vagy wolfram katalizátorok jelenlétében két hármaskötésből. A reakció kimenetele statisztikusan adja a négy csoport keverékét, így elsősorban lánczárásra alkalmazható makrociklusok esetében, az egyensúlyt a gázként távozó rövidlancú alkin **(23)** (a but-2-in forráspontja 27 °C) tolja el a gyűrűzáródás irányába (21. ábra). Szintén eltolhatjuk az egyensúlyt molekulaszita használatával, mely a távozó acetilént megköti,⁴⁵ illetve a reakciónak létezik olyan változata is, melyben az egyik komponens csapadékként való kiválása segíti elő a kívánt termék képződését.⁴⁶ Az elmúlt évtizedekben a stabil és hatékony katalizátorok elterjedése következtében széles körű alkalmazást nyert a különböző belső acetilének átalakításában, azonban a terminális acetilének metatézis reakcióját csak a közelmúltban dolgozták ki.⁴⁷



21. ábra Alkin metatézis reakció

Az alkin metatézis reakció egyik változatában szén-nitrogén kötés hasításával juthatunk szén-szén hármaskötéshez (22. ábra). A reakcióban alkalmazott wolfram katalizátor **(59)** ugyanis képes aktiválni mind a C≡N, mind a C≡C kötést, így a megfelelő forráspontú

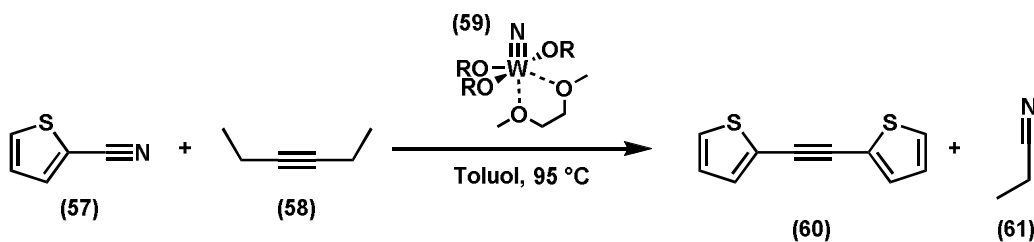
⁴⁴ Abrams, S. R.; Shaw A. C., *Org. Synth., Coll. Vol.* **1993** 8, 146; *Org. Synth.*, **1988**, 66, 127.

⁴⁵ Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2794.

⁴⁶ Zhang, W.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11863.

⁴⁷ Haberlag, B.; Freytag, M.; Daniliuc, C. G.; Jones, P. G.; Tamm, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 13019.

kiindulási anyagok ((57) és (58)) és termékek ((60) és (61)) megválasztásával a nitrilek homokapcsolását érhetjük el.⁴⁸



22. ábra Nitril-alkin metatézis

1. 3. 2. Acetilének nukleofil reakciói

Bár a fentiek szerint a hármas kötést többféle módszerrel létre lehet hozni, a gyakorlatban a legtöbbször az acetilén prekursorból származó két szénatomos, hármas kötéses rendszert alkalmazunk építőelemként.

1. 3. 2. 1. Acetilidek nukleofil addíciója és szubsztitúciója

A terminális acetilén-proton eltávolítása a homológ alkánok és olefinek protonjaihoz képest könnyű, és az így létrejövő acetilid-ion vagy erősen negatívan polarizált részlet könnyen támad elektrofilekre.

1. 3. 2. 1. 1. Réz-acetilidek reakciói

A terminális acetilénekkal kivitelezett szerves kémiai átalakításokban gyakran alkalmaznak különböző átmenetifém ionokat adalékként vagy katalizátorként. Ezek közül is a Cu(I), kationok szerepe kiemelkedő. A fém stabilis acetilidet képez a deprotonálódott acetilénnel, az így kialakult átmenetifém-acetilidek nukleofilisége is megváltozik.⁴⁹ Példaként említhető, hogy a réz(I) ionok bázis jelenlétében terminális acetilénekkal réz-acetilidek polimert képeznek,⁵⁰ melyek a kémiai reakciók során nehezebben férnek hozzá az elektrofil centrumokhoz. A megváltozott nukleofil karakter ugyan bizonyos reakciókban nagy kemoselektivitást eredményezhet, azonban ezek a vegyületek csak igen korlátozottan alkalmazhatóak az C=N vagy C=O nukleofilekkel való reakciókhoz. Nagyipari méretekben aldehidek, elsősorban a formaldehid etinilezésére a $\text{Cu}_2\text{C}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O} \cdot 2 \text{C}_2\text{H}_2$ -t használják a réz-

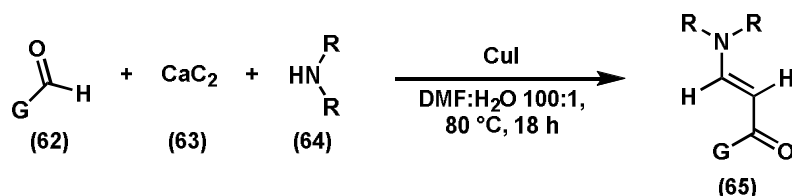
⁴⁸ Geyer, A. M.; Gdula, R. L.; Wiedner, E. S.; Johnson, M. J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3800.

⁴⁹ Carreira, E. M.; Frantz, D. E.; Georg, *Sci. Synth., Stereoselective synthesis*, 2.1 fejezet, **2011**, Thieme Verlag

⁵⁰ Cotton, F. A.; Wilkinson, G. *Advanced Inorganic Chemistry*; 3. kiad.; John Wiley and Sons, **1972**, 910. oldal

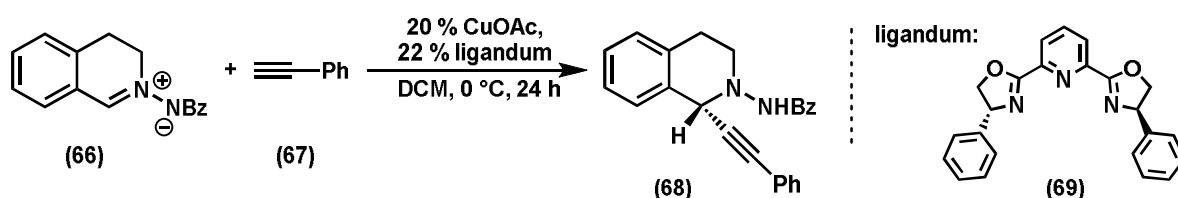
acetilid komplexhez képesti jobb hő és mechanikai stabilitása miatt. Az eljárással propargil-alkoholt és but-2-in-1,4-diólt állítanak elő, mely mindkettő fontos ipari alapanyag.⁶

Réz-acetilidek alkalmazhatók enaminonok szintézisében is (23. ábra).⁵¹ A szerves oldószerekben való viszonylagos oldhatatlansága⁵² miatt laboratóriumi szintézisekben ritkán használt⁵³ CaC_2 -ből (63) *in situ* fejlesztett acetilénből (1), aminből (64) és aldehidből (64) rézkatalizátor jelenlétében alakítható ki a kívánt enaminon rendszer (65).



23. ábra Enaminonok szintézise rézkatalizátor jelenlétében

Az alacsony nukleofil jelleg azonban előnyünkre válik, amennyiben a szelektivitás növelése az elsődleges cél. Amennyiben fémorganikus reagenseket alkalmazunk szintetikus építőelemek bevitelére a reaktivitást és szelektivitást egyaránt befolyásolhatjuk ligandumok alkalmazásával. Királis információt hordozó ligandumok elősegíthetik, hogy prokirális vegyületek egyetlen sztereoizomerré alakuljanak. Katalitikus mennyiségű réz és PyBOX ligandum (69) képes acetilének (67) sztereoszelektív bevitelére C=N kötések esetén (24. ábra).⁵⁴



24. ábra Katalitikus sztereoszelektív acetilén addíció

1. 3. 2. 1. 2. Alkáli- és alkáliföldfém-acetilidek reakciói

Kálium-acetilidet már a múlt század elején használták ketonok alkinilezésére (25. ábra). Alacsonyabb hőmérsékleten (5 °C) egyszeres addíciót, míg szobahőmérsékleten elsősorban

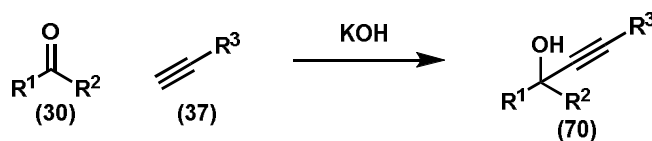
⁵¹ Yu, D.; Sum, Y. N.; Ean, A. C. C.; Chin, M. P.; Zhang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5125.

⁵² Hamberger, M.; Liebig, S.; Friedrich, U.; Korber, N.; Ruschewitz, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 13006.

⁵³ Lin, Z.; Yu, D.; Sum, Y. N.; Zhang, Y. *ChemSusChem* **2012**, 5, 625.; Gonda, Z.; Lőrincz, K.; Novák, Z. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6275.

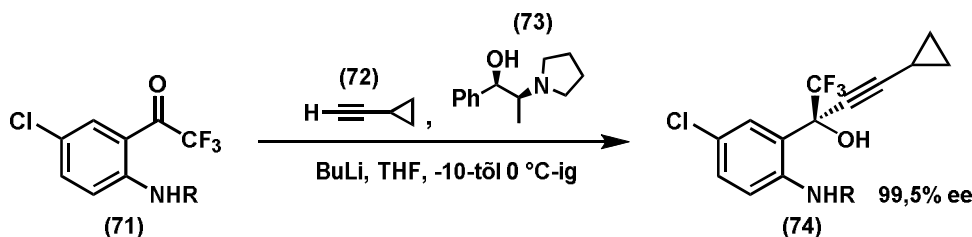
⁵⁴ Hashimoto, T.; Omote, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8952.

kétszeres addíciót tapasztaltak. Aldehidek a reakció körülményei között reagálnak ugyan, azonban egyből továbbalakulnak alfa telítetlen oxovegyületekké (Favorszki-átrendeződés).⁵⁵



25. ábra Kálium-acetilid addíciója karbonilvegyületre

A lítium acetilideket széleskörűen alkalmazzák az etinilcsoport bevitelére.⁵⁶ A könnyen hozzáférhető alkil-lítium reagensek bázicitása jelentősen meghaladja a terminális acetilének deprotonálásához szükséges értéket, ezúton egyszerűen juthatunk az erősen nukleofil lítium-acetilidekhez. A lítium vegyületek igen reaktívak, ezért enantioszelektív addíciójukkor általában ekvivalens királis környezet szükségeltetik. Példa erre a Merck Efavirenz HIV ellenes szerének intermediérének (74) szintézise (26. ábra), melyben sztöchiometrikus mennyiségű királis ligandumot (73) alkalmaznak,⁵⁷ illetve lítium acetilid királis ketonra való addíciója.⁵⁸



26. ábra Merck Efavirenz szintézis közbenső lépése

Céziium-acetilidek előállíthatóak TMS-védett acetilénből, a szililcsoport CsF-dal való aktiválása által, CsOH jelenlétében. Corey és munkatársai a két só 1:1 arányú összeolvasztásával a TMS-csoport aktiválására ideálisan alkalmas keveréket nyertek, melynek jelenlétében az acetilén nagy hatékonysággal addicionálódott aldehidekre.⁵⁹ A reakció THF oldószerben alacsony hőmérsékleten néhány óra alatt zajlik le.

⁵⁵ Favorszki, A. E., *Zh. Russ. Fiz.-Chim. O.-va*, **1905**, 37, 643

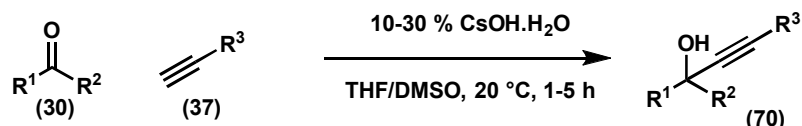
⁵⁶ Brandsma, L.; Zwikker, J. W. *Sci. Synth.* **2006**, 8a, 285.

⁵⁷ Pierce, M. E.; Parsons, R. L.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J. R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J. M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W. P.; Confalone, P. N.; Chen, C.-y.; Tillyer, R. D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A. S.; Corley, E. G.; Grabowski, E. J. J.; Reamer, R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8536.

⁵⁸ Midland, M.; McLoughlin, J. I.; Werley, R. T. *Org. Synth.* **1993**, Coll. Vol. 8, 391; **1990**, 68, 14

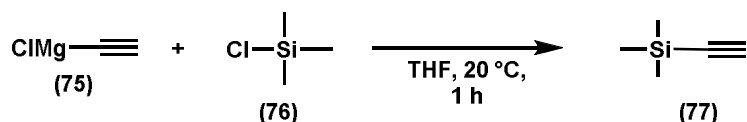
⁵⁹ Busch-Petersen, J.; Bo, Y.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2065.

Egy jelentős felfedezés ezen a téren, hogy kristályvizes cézium-hidroxid, poláris oldószerekben képes deprotonálni terminális acetilént (37). Mivel szubekvivalens mennyiségű cézium-bázis alkalmazása is elégséges az addíciós reakció végrehajtásához, ezzel elkerülhetjük az ekvimoláris fémorganikus reagens alkalmazását (27. ábra). A cézium alapú bázisok jelenlétében egyszerűen kivitelezhető, már 1 óra alatt lejátszódó reakcióban propargil-alkoholok (70) előállítása valósítható meg 20 °C-on. Érdekes módon a módszer kiterjesztheségét korlátozza, hogy az átalakítás nem alkalmas aromás ketonok és aldehidek alkinilezésére.⁶⁰



27. ábra Terminális acetilének aktiválása kristályvizes CsOH-dal

Etinil-Grignard vegyületek szintén jól használhatóak szerves kémiai átalakításokban nukleofilként. Ezek a reagenták terminális acetilénből alkil Grignard-vegyületek segítségével magnézium-transzfer reakcióban könnyen előállíthatóak. Segítségükkel pl. TMS kloridon (76) nukleofil szubsztitúciót hajthatunk végre, melynek eredményeként szilil-csoporttal védett acetilének (77) állíthatók elő (29. ábra).⁶¹



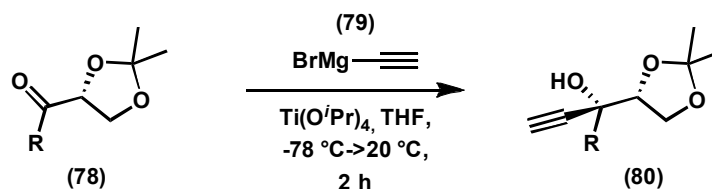
28. ábra nukleofil szubsztitúció Grignard vegyülettel

A Grignard-vegyületek (79) különösen alkalmasak diasztereoselektív reakciók végrehajtására, amennyiben a sztereocentrum környezetében kelátképzésre alkalmas csoportok vannak (29. ábra).⁶² A szerzők a Lewis-sav alkalmazásával kizárólagos diasztereoselektivitást értek el.

⁶⁰ Tzalis, D.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1463.

⁶¹ *Org. Synth.*, **1993** Coll. Vol. 8, 606; **1987** 65, 61; *Org. Synth.* **1993**, Coll. Vol. 8, 609 ; **1990** 68, 182.

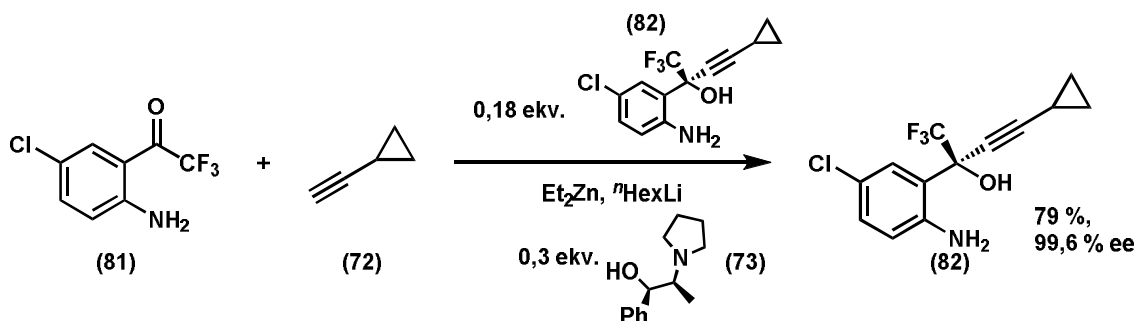
⁶² Kobayashi, S.; Das, P.; Wang, G. X.; Mita, T.; Lear, M. J.; Hirama, M. *Chem. Lett.* **2002**, 31, 300.



29. ábra Sztereoszelektív addíció karbonil vegyületre

1. 3. 2. 1. 3. Cink acetilidek addíciója

Az átmenetifém-acetilidek közül a cink-acetilidek használata is széles körben elterjedt. Ennek oka, hogy a cinkvegyületek aktiválás nélkül kevésbé nukleofilek – pontosabban a Zn lineáris téralkatának okán nem polárisak – ezért aktiválást igényelnek egy elektrofil centrummal való reakció megvalósításához. Amennyiben az aktiváló ágens királis információt hordoz, a prokirális elektrofil centrum katalitikus sztereoszelektív reakcióban alakítható át.⁶³ További előnyt jelent az ilyen típusú reakciók kivitelezésénél, hogy a cink acetilidek amin bázisok segítségével fém cinkből és terminális acetilénből in-situ előállíthatóak a reakcióelegyben. E módszer eredményességét jelzi, hogy az Efavirenz intermedierjének **(82)** aszimmetrikus előállítása katalitikus átalakításban királis ligandum jelenlétében is lehetséges (30. ábra).⁶⁴ Érdekesség, hogy a **(82)** a termék maga is elősegíti a királis információ átadását, így a reakció autokatalitikus. Legjobb eredményt kevert ligandumrendszerrel érték el.



30. ábra Efavirenz köztitermékének előállítása szubsztöchiometrikus királis ligandummal

1. 3. 2. 2. Alifás acetilének előállítása kapcsolási reakcióval

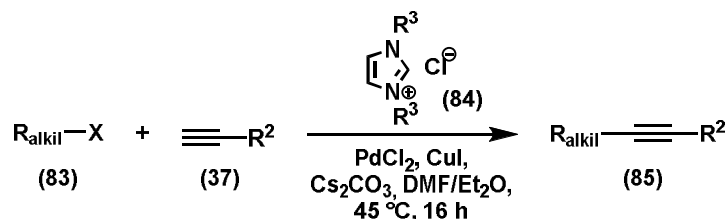
Habár alkil-acetilének elvileg egyszerű nukleofil szubsztitúcióval is nyerhetőek alifás halogenidekből, az alkalmazott alacsony hőmérséklet és egészségkárosító hatású HMPA alkalmazása mellett a gyakorlati alkalmazást gátolja az alacsony hozam. Elfogadható hozamot egyedül metil bromid vagy klorid alkalmazásával érhető el, szekunder alkil-

⁶³ Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245.; Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806.

⁶⁴ Chinkov, N.; Warm, A.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2957.

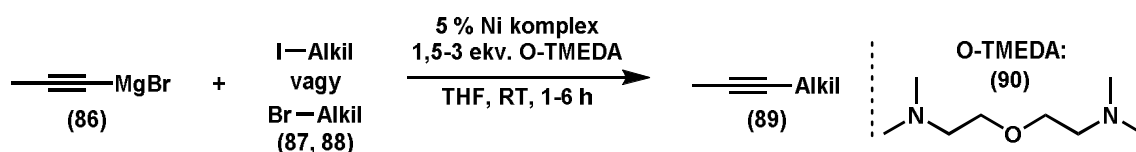
halogenidekkel, benzil-halogenidekkel illetve alkil-dibromidokkal is komplex reakcióelegyekhez jutunk ammóniában.⁶⁵

Alkil-halogenidek (83) acetilénekkel (37) történő szubsztitúciója megvalósítható palládium- és rézkatalizátorok jelenlétében, amennyiben nagy térkitöltésű NHC ligandumot (84) alkalmazunk (31. ábra) az átalakítás során. A kapcsolási reakciók során kapott kitermelések jellemzően az 50-70%-os tartományba esnek.⁶⁶ Egy jellemző mellékreakcióban a palládiumkomplex a redukív elimináció helyett β hidrid eliminációt szenved.



31. ábra NHC ligandumok alkalmazása alkil-Sonogashira kapcsolásban

Speciális nikkeltkatalizátorok alkalmazásával a telített láncok keresztkapcsolásakor a β hidrid elimináció következtében létrejövő melléktermék mennyisége visszaszorítható (32. ábra). A svájci kutatók által kidolgozott eljárásban etinil-Grignard vegyületek (86) és alkil-halogenidek (87, 88) kapcsolása valósítható meg 1,5-3 ekvivalens mennyiségben jelenlevő O-TMEDA (90) segítségével. Az átalakítás rendkívüli hatékonyságát jelzi, hogy a Grignard-reagensekkel elvégzett reakciók észter csoportok jelenlétét is jól tolerálják.⁶⁷



32. ábra Alkil kapcsolás acetilénekkel

1. 3. 2. 3. Diinek előállítása kapcsolási reakciókkal

A hosszabb szénatomszámú poliinek előállítása gyakorlati és elméleti szempontból is fontos feladat. A poliin lánc egy merev struktúrát alkot, ezért a nanotechnológia területén gyakran használt építőelem. A korábbiakban említett Fritsch-Buttenberg-Wiechell reakción kívül a konjugált diinek kapcsolási reakciók segítségével is előállíthatóak.

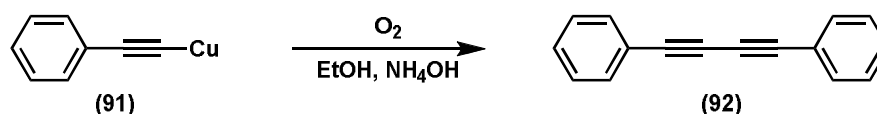
⁶⁵ Brandsma, L. *Preparative acetylenic chemistry*; Elsevier, **1988**.

⁶⁶ Eckhardt, M.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13642.

⁶⁷ Vechorkin, O.; Godinat, A.; Scopelliti, R.; Hu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11777.

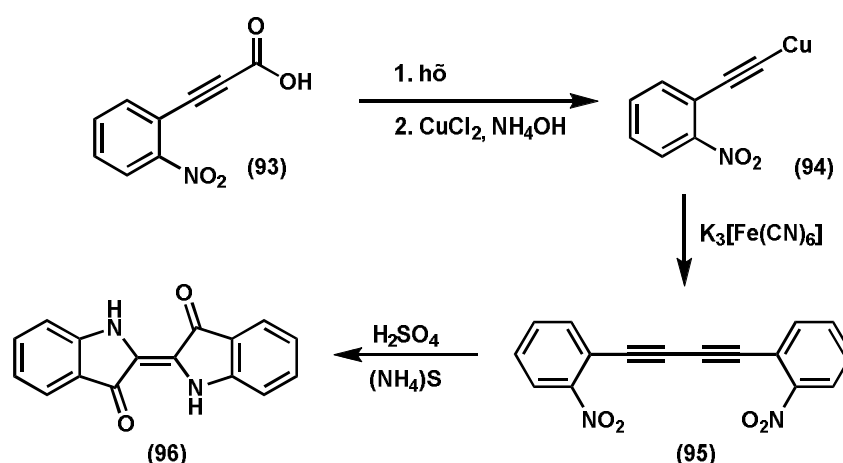
1. 3. 2. 3. 1 Diinek előállítása terminális acetilének homokapcsolásával

Glaser 1869-ben elsőként valósította meg a réz-acetilidek **(91)** oxidálószer jelenlétében végzett dimerizációját (33. ábra).⁶⁸



33. ábra Glaser kapcsolás

Az eredeti közleményben réz-kloridot használt rézforrásnak és oxigént oxidálószernek. Érdekesség, hogy ezen a módszeren alapult Baeyer első indigó szintézise is (34. ábra).⁶⁹ Baeyer dekarboxilezéssel jutott a réz-acetilidhez **(94)**, majd kálium hexacianoferrátot alkalmaz oxidálószerként. Az így kapott butadiin **(95)** ciklizálásával jutott a színezékhez **(96)**.



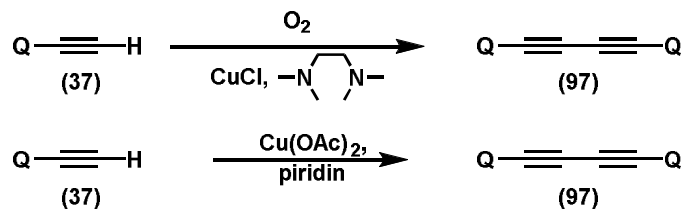
34. ábra Baeyer indigó szintézise

A Glaser-módszer módosításának tekinthető a Hay és Eglinton kapcsolás is (35. ábra). Az előbbiben a réz TMEDA komplexét alkalmazzák katalizátorként, így nemcsak alkoholokban, hanem más oldószerekben is kivitelezhető a terminális acetilének **(37)** oxidatív körülmények között kivitelezett homokapcsolása. Az Eglinton kapcsolást piridin oldószerben végezhető el ekvimoláris réz(II) jelenlétében, így a fém egyben katalizátor és oxidálószer is.⁷⁰

⁶⁸ Glaser, C. *Just. Lieb. Ann. Chem.* **1870**, 154, 137.; Glaser, C. *Chem. Ber.* **1869**, 2, 422.

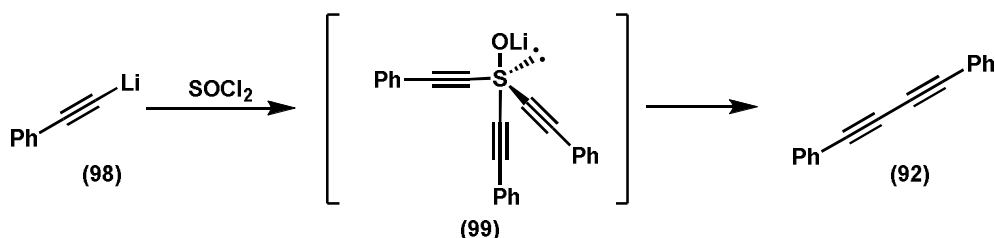
⁶⁹ Baeyer, A. *Chem. Ber.* **1882**, 15, 50.

⁷⁰ Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2632.



35. ábra Hay és Eglinton kapcsolás

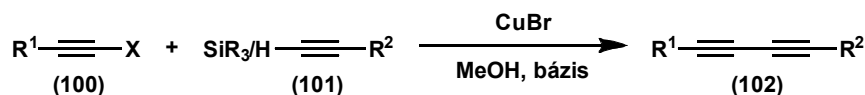
Lítium-acetilid reagensek **(92)** homokapcsolhatók cirkónium,⁷¹ nikkel, palládium, sőt SOCl_2 ⁷² katalizátor jelenlétében is. A cirkónium esetében nagy valószínűséggel egy alkinilvándorlással járó reakció játszódik le, a szulfuril-klorid a szerzők szerint szulfuránná **(99)** oxidálódik a reakcióban, és ez redukálódik a terméké **(92)** illetve a katalizátor aktív formájává (36. ábra).



36. ábra Lítium acetilid homokapcsolása SOCl_2

1. 3. 2. 3. 2. Nemszimmetrikusan szubsztituált butadiinek előállítása

Nemszimmetrikusan szubsztituált butadiíneket **(102)** állíthatók elő terminális acetilének **(101)** és etinil-halogenidekből **(100)** kiindulva Cadiot-Chodkiewicz kapcsolás segítségével. A kapcsoláshoz leggyakrabban használt etinil-bromidok terminális acetilénékből nyerhetők, például NBS segítségével réz-katalizátor jelenlétében.⁷³ Az etinil-bromidok kapcsolása megvalósítható Hiyama reakcióval is. Ebben az esetben a terminális acetilének helyett szilil védett acetilénékből kiindulva valósítható meg a kapcsolási reakció.⁷⁴



37. ábra Cadiot-Chodkiewicz reakció

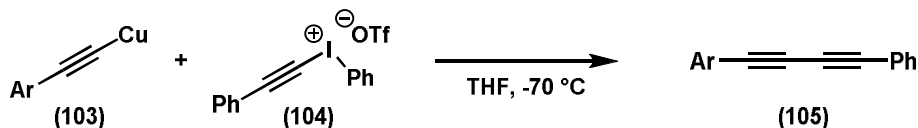
⁷¹ Takagi, K.; Rousset, C. J.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1440.

⁷² Oae, S.; Inubushi, Y.; Yoshihara, M. *Phosphor. Sulfur.* **1995**, *103*, 101.

⁷³ Chodkiewicz, W.; Cadiot, P. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1955**, 241, 1055.

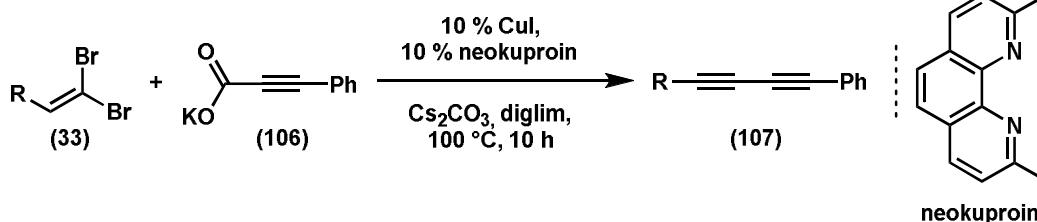
⁷⁴ Nishihara, Y.; Ikegashira, K.; Hirabayashi, K.; Ando, J.-i.; Mori, A.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1780.

A két terminális szénatomján különböző szubsztituenset hordozó butadiinek **(105)** előállítása hipervalens jódvegyületek segítségével is lehetséges.⁷⁵ A pozitívan polarizált alkiniljodónium só **(104)** és a réz-acetilid **(103)** gyorsan reagál egymással, azonban a reakcióhoz szükséges ekvivalens mennyiségű fém, a kiindulási anyagok nehézkes előállítása, valamint a reakciók során kapott alacsony termelések miatt a reakciót nem alkalmazzák széles körben a kívánt struktúrák **(105)** kialakításában (38. ábra).



38. ábra Réz acetilidek reakciója jodóniumsóval

A Fritsch-Buttenberg-Wiechell reakciót és a keresztkapcsolási reakciót ötvözi az a szintetikus megközelítés, melyben dibrometéneket **(33)** kapcsolnak acetilén karbonsavak sóival **(106)**. A reakcióhoz 3 ekvivalens cézium-karbonát és réz-jodid katalizátor és neokuproin ligandum szükséges. A reakcióban jó hozammal lehet különböző diineket **(107)**, illetve triineket előállítani.⁷⁶



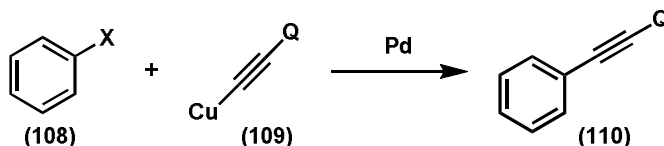
1. 3. 2. 4. Eninek előállítása kapcsolási reakciókkal. Sonogashira kapcsolás

Eninek előállítására az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciókra építve számtalan lehetőség kínálkozik. A fémorganikus reagensként etinil-Grignard származékok (Kumada kapcsolás), ónorganikus (Stille kapcsolás), bórorganikus (Suzuki kapcsolás) és cinkorganikus vegyületek (Negishi kapcsolás) alkalmazhatóak. Bár ezek a reakciók sok esetben hatékonyan alkalmazhatóak eninek előállítására, jelentőségük mégis eltörpül a Sonogashira reakció mellett.

⁷⁵ Kitamura, T.; Tanaka, T.; Taniguchi, H.; Stang, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2892.

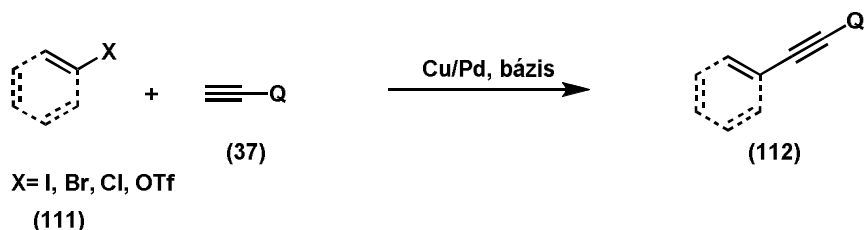
⁷⁶ Huang, Z.; Shang, R.; Zhang, Z.-R.; Tan, X.-D.; Xiao, X.; Fu, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4551.

Az acetilének kapcsolási reakciói közül kiemelkedő jelentőségű a Sonogashira reakció.⁷⁷ Az eljárást Sonogashira és Hagihara dolgozta ki a 70-es években,⁷⁸ felismerve, hogy a korábban ekvimoláris rezet alkalmazó Stephens-Castro reakció (39. ábra)⁷⁹ katalitikus palládium alkalmazása mellett nem igényel sztöchiometrikus mennyiségű rezet, így a gazdaságossági és környezeti hatások mellett elkerülhető az instabil réz-acetilidek nagy mennyiségben való alkalmazása is.



39. ábra Stephens-Castro reakció

A réz- és palládium-katalizátor kombinációja által egy olyan, nagy funkciók csoport toleranciával rendelkező eljáráshoz jutunk, melyben alacsony hőmérsékleten aril- vagy vinil-acetilének (112) állíthatók elő. Az így kapott acetilénszármazékok nemcsak a természetben való gyakori előfordulásuk, hanem egyszerű továbbalakíthatóságuk miatt is fontos vegyületek (40. ábra). A módszer előnye a többi keresztkapcsolási reakciókkal szemben, hogy ez az eljárás nem igényel ekvimoláris mennyiségű fémorganikus reagenst, így a szén-szén kialakításával járó kapcsolási reakció kivitelezése az iparban, illetve a határterületeken dolgozók számára (pl. kémiai biológia) sem jelent gyakorlati nehézséget.



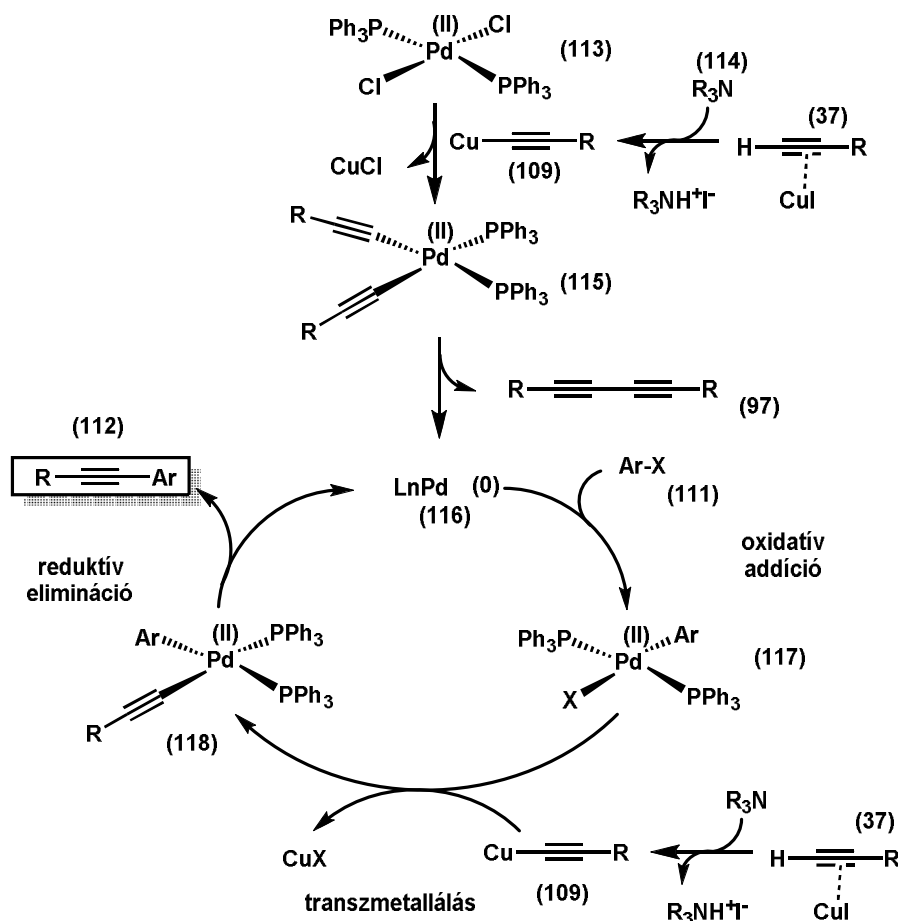
40. ábra Sonogashira reakció

⁷⁷ Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.; Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.

⁷⁸ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.

⁷⁹ Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313.

1. 3. 2. 4. 1. A Sonogashira kapcsolás mechanizmusa



41. ábra A Sonogashira reakció mechanizmusa

A Sonogashira reakció általános mechanizmusa (41. ábra) a keresztkecsolási reakciók általános mechanizmusát követi, így a kapcsolási reakció nyitó lépéséhez Pd(0)-ra (116) van szükség. A gyakorlatban azonban sokszor Pd(II) (113) formájában adják a fémeket a rendszerbe, melyet legegyszerűbben a réz-acetilid kétszeres transzmetalláció (így kapjuk (115)-öt) majd reduktív elimináció során képes redukálni. A réz-acetilid (109) keletkezése a reakcióban sem egy kézenfekvő sav-bázis reakció, hiszen az általában alkalmazott amin (114) bázisok pKa értéke rendszerint kb. 10 nagyságrenddel az acetilén deprotonálásához szükséges érték alatt van. A reakció során ennek ellenére kellő mennyiségben megtalálható a kapcsoláshoz szükséges réz-acetilid. Ez annak köszönhető, hogy az átmenetifémek koordinálnak a hármaskötéshez, és ezáltal növelik a terminális acetilén savasságát. A réz illetve palládium koordinációja tehát lehetővé teszi az gyenge bázisnak számító aminok (114) általi deprotonálódást.

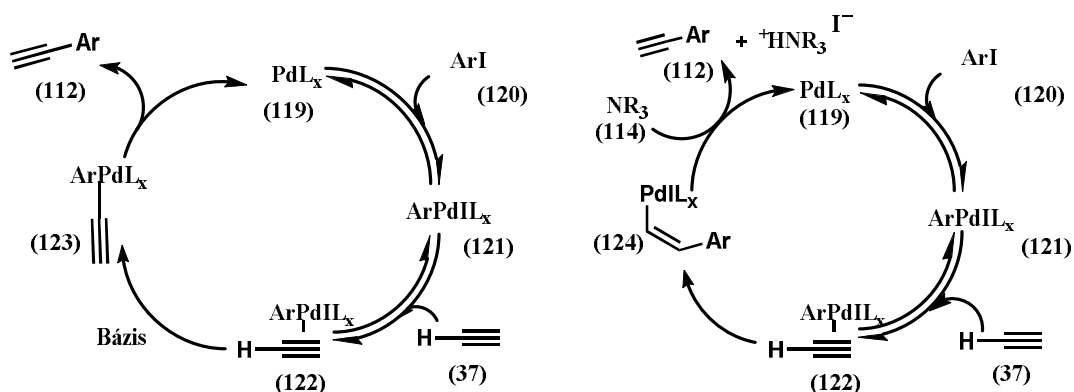
A katalitikus ciklus első lépése a vinil vagy aril-halogenid addíciója a palládiumra. Az így kapott komplexből (117) a réz-acetilid transzmetallációját követően alakul ki az a

tetraszubsztituált palládium-komplex **(118)**. A cisz-transz izomerizációs lépést követően egy redukzív eliminációs lépés során keletkezik a kapcsolt termék **(112)** és a katalizátor aktív formája **(116)**.

1. 3. 2. 4. 2. Rézmentes Sonogashira reakció

A Sonogashira kapcsolási reakció segítségével aromás és heteroaromás etinil származékok nagy hatékonysággal állíthatók elő. A nagyobb reaktivitással rendelkező aril-halogenidek esetében egy klasszikus Sonogashira reakció kevés katalizátor jelenlétében, enyhe körülmények között is rövid reakcióidő alatt lejátszódik. A két fém együttes jelenléte, azonban gyakorlati problémákat is okozhat a reakciók kivitelezésekor.

A Sonogashira kapcsolás megvalósításához szükséges, hogy a reakció során megfelelő mennyiségű réz-acetilid legyen jelen. Problémát jelenthet azonban, hogy a réz-acetilidek oxidálószer jelenlétében Glaser típusú homokapcsolásra, inert körülmények között pedig polimerizációra hajlamosak. Ennek fényében, a réz jelenléte nélkül kivitelezett reakciókban az említett nemkívánatos melléreakciók visszaszoríthatók. A szakirodalom általában „rézmentes Sonogashira reakció”-ként hivatkozik, habár talán ugyanígy igaz rá a „Heck-Cassar” reakció elnevezés is.



42. ábra Rézmentes Sonogashira reakció mechanizmusa

A rézmentes körülmények között kivitelezett reakciók megvalósítására számos szintetikus eljárás kínálkozik.⁸⁰ Az átalakítások közös jellemzője, hogy elektrondús ligandumokat alkalmaznak a palládium mellett. Mivel a reakcióelegyben jelenlevő gyenge szerves bázisok **(114)** nem teszik lehetővé a terminális acetilének deprotonálását, ezért a proton eltávolításához ebben az esetben a Pd(0) a hármass kötéshez történő koordinációja

⁸⁰ Komáromi, A.; Novak, Z. *Chem. Commun.* **2008**, 4968. ; Pu, X.; Li, H.; Colacot, T. J. *J. Org. Chem.* **2012**, 78, 568.; Komáromi, A.; Tolnai, G. L.; Novak, Z. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7294.

(122) szükséges (42. ábra, bal oldal).⁸¹ A bázis így már képes deprotonálni az acetilént, majd redukzív eliminációval kapjuk vissza a katalizátort.

Alternatív mechanizmus szerint (42. ábra, jobb oldal) palládium először koordinálódik a hármas kötéshez, de itt nem amin (114) által kiváltott sav-bázis reakció, hanem a karbopalladálási lépés (124) történik a hármas kötésen. Ezután redukzív eliminációval alakul ki a kívánt termék (112).⁸²

Elméleti kémiai számítások arra utalnak, hogy az amin bázicitása illetve az acetilén anyagi minősége dönti el, hogy a két feltételezett reakcióút közül melyiknek van nagyobb létjogosultsága.⁸³ A számítások alapján feltételezhető, hogy a sebesség-meghatározó lépés az oxidatív addíció a palládiumatomon, továbbá, hogy az amin jelentős szerepet játszik a kialakult addukt stabilizálásában.⁸⁴

Ezzel a kapcsolási reakcióval kapcsolatosan érdemes megjegyezni, hogy a rézmentes körülmények között kivitelezett átalakítások általában nagy bázis-felesleget igényelnek, valamint azt, hogy a palládium-katalizátorban nyomokban jelenlevő réz mechanizmusra gyakorolt hatásának lehetőségét csak elvétve vetik fel.⁸⁵

1. 3. 2. 4. 3. Alacsony Pd tartalmú és Pd mentes Sonogashira reakciók

Ha gazdaságossági és környezetvédelmi szempontokat veszünk figyelembe, a két fém közül azonos feltételek mellett még előnyösebb volna kizárólag réz segítségével végezni a kapcsolási reakciót és a palládiumot mellőzni az átalakítás során. Amellett, hogy a palládium drága, további hátránya, hogy az irányadó napi palládium beviteli értéket a hatóságok igen alacsonyan tartják, annak ellenére, hogy a fém genotoxicitására nincsenek egyértelműen utaló jelek.⁸⁶ Alacsony palládiumtartalmú, illetve palládium-mentes körülmények között kivitelezett Sonogashira reakciót, vagy más néven katalitikus Stephens-Castro reakciót kidolgozni tehát nem csak az akadémiai kutatás célja, hanem ipari érdek is.

Az egyik megközelítés szerint a reakcióhoz szükséges palládium mennyiségét lehet csökkenteni olyan nagyhatékonyságú palládium-komplexek alkalmazásával, amelyek már

⁸¹ Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4191-4194

⁸² Dieck, H. A.; Heck, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 259.

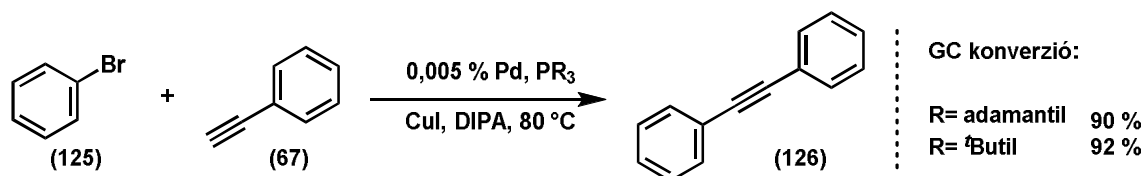
⁸³ Ljungdahl, T.; Bennur, T.; Dallas, A.; Emtenäs, H.; Mårtensson, J. *Organometallics* **2008**, 27, 2490.

⁸⁴ Sikk, L.; Tammiku-Taul, J.; Burk, P. *Organometallics* **2011**, 30, 5656.

⁸⁵ Gil-Moltó, J.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1874.

⁸⁶ Gebel, T.; Lantzsch, H.; Pleßow, K.; Dunkelberg, H. *Mutat. Res./Gen. Tox. En.* **1997**, 389, 183. Büniger, J.; Stork, J.; Stalder, K. *Int. Arch. Occ. and Env. Hea.* **1996**, 69, 33.

nagyon kis koncentrációban is képesek katalizálni az átalakulást. Erre egy nagyon szép példa a Plenio és munkatársai által publikált eljárás, amely segítségével már 0,01 % palládiumkatalizátor jelenlétében is a kívánt acetilénszermazék (126) 95 % feletti hozamokkal állíthatók elő (43. ábra).⁸⁷ Az aktivált szubsztátok esetében a TON tízezres, míg a TOF ezres nagyságrendbe esett. A gyakorlati alkalmazhatóságot valamelyest korlátozza az alkalmazott triadamantilfoszfán és tritercbutilfoszfán levegőre való érzékenysége.



43. ábra Sonogashira kapcsolás alacsony Pd tartalommal

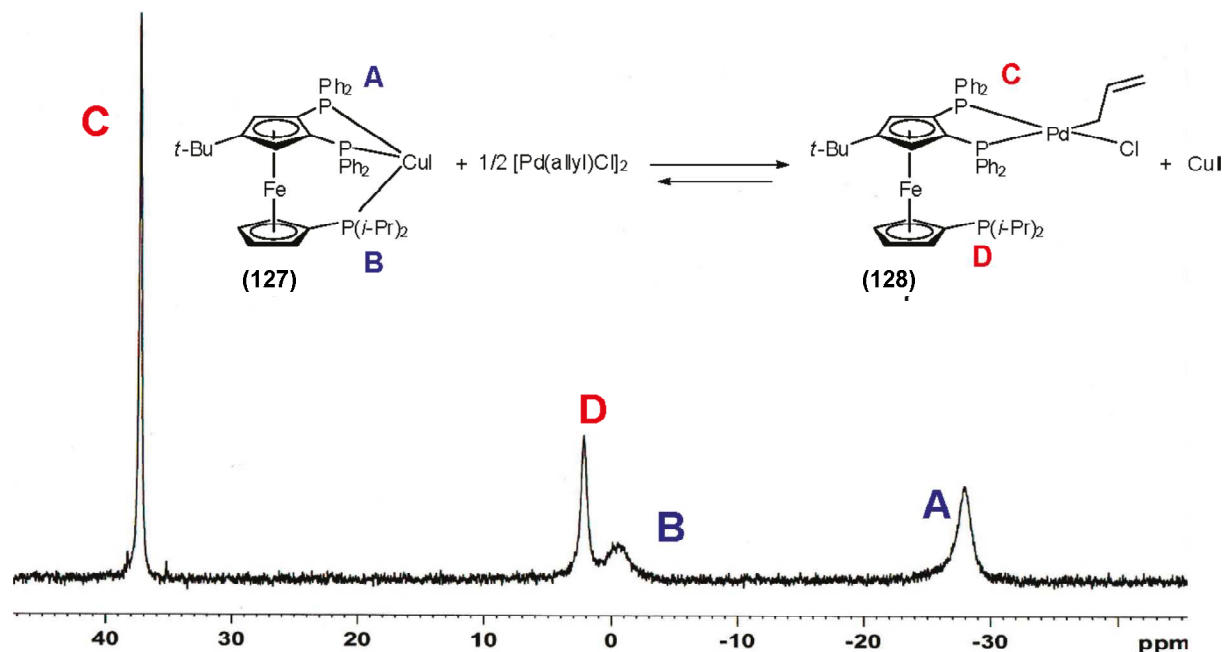
A szerzők egy későbbi munkájuk során felhívják a figyelmet arra, hogy a palládiumkatalizátor hozzáadása nélkül kivitelezett reakciók esetében számításba kell venni annak a lehetőségét, hogy akár kis mennyiségben jelenlévő palládium is katalizálhatja a reakciót.⁸⁸

Szintén nagyon kis mennyiségű (0,5-0,1 %) palládium és rézkatalizátorral tudtak magas konverziókat elérni réz ferrocén alapú ligandumainak alkalmazásával (127), Sonogashira reakcióban. A reakció folyamán a többfogú ligandumok képesek mindkét fémre komplexálni. Kiterjedt vizsgálatokat folytattak, a ligandum és a fémek közötti egyensúly meghatározására, és megállapították, hogy az egyensúly a Pd-komplex (128) – CuI irányba van eltolva (44. ábra). Azon túl, hogy kevés katalizátorra volt szükség, további előnye a ligandum rézzel való bevitelének, hogy jelentősen visszaszorítja az alkin oxidatív homokapcsolásából származó mellékterméket.⁸⁹

⁸⁷ Köllhofer, A.; Plenio, H. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1295.

⁸⁸ Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6954.

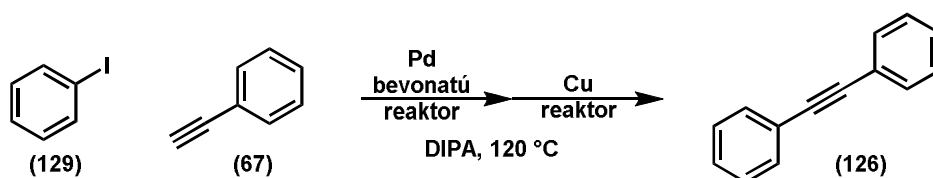
⁸⁹ Beaupérin, M.; Job, A.; Cattey, H. I. n.; Royer, S.; Meunier, P.; Hierso, J.-C. *Organometallics* **2010**, 29, 2815.



44. ábra Cu/Pd komplex

Egy érdekes megfigyelést tettek angol kutatók a gázkromatográfiás vizsgálatokkal követett reakciók esetén. Aktív szubsztátokat vittek Sonogashira reakcióba, és a hagyományos mintavételezési eljárással készült mintákban – szilikagélen diklórmetánnal átszűrve – azt tapasztalták, hogy a már vizsgált mintát újramérve nő a konverzió ugyanazon minta esetén is. A jelenséget arra vezetik vissza, hogy a SiO₂ mennyisége nem elég a palládiumtartalom megkötéséhez. Időben állandó mintákhoz jutottak, tehát sikerült megállítani a reakciót, amennyiben DPPE-t adtak az elkészített mintákhoz.⁹⁰

Folyamatos üzemű mikroreaktorok lehetőséget kínálnak a Sonogashira reakció hozzáadott réz és palládium nélkül való kivitelezéséhez megfelelő áramlási és hőmérsékleti körülmények között. Ebben az esetben a reaktor belső falának bevonatáról leoldódó nyomnyi mennyiségű fém is elegendő a reakció lejátszódásához.⁹¹



45. ábra Sonogashira reakció áramlásos reaktorban

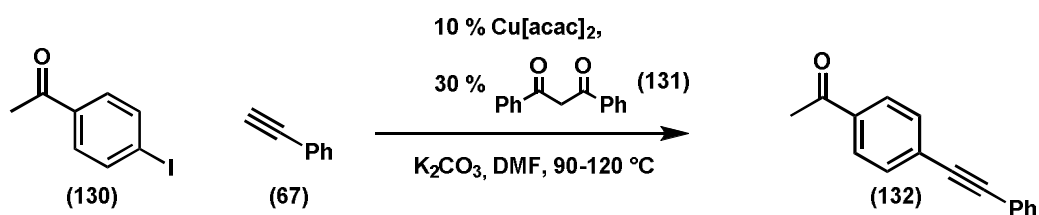
⁹⁰ Niemelä, E. H.; Lee, A. F.; Fairlamb, I. J. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3593.

⁹¹ Tan, L.-M.; Sem, Z.-Y.; Chong, W.-Y.; Liu, X.; Hendra; Kwan, W. L.; Lee, C.-L. K. *Org. Lett.* **2012**, 15, 65.

Amikor csak az oldószerként alkalmazott bázist, a diizopropiletil-amint folytatták át a reaktoron, úgy 6 ppb palládiumtartalmat mértek kimenetnél. Jelentősen nőtt a leoldódás mértéke (3000 ppb fölé), amennyiben a reaktánsok ((**67**) és (**129**)) is az oldószeráramban voltak. Amikor a palládiumbevonatú rozsdamentes reaktor után rézbevonatú reaktort kötöttek, úgy a konverzió jelentősen nőtt, egyben a szekvencia végén csak kb. 50 ppb palládiumot mértek. Az utóbbi hatást a szerzők annak tulajdonították, hogy a réz felületén a palládium kivált.

Egy másik megközelítés szerint, a kapcsolási reakcióban kiemelkedő katalitikus aktivitással rendelkező rézkomplex alkalmazásával, palládium hozzáadása nélkül is kivitelezhetővé válna az sp és sp^2 szénatomok közötti kötés kialakítása. Erre a megközelítésre építve, számos kutatócsoport leírt olyan átalakításokat és reakciókörülményeket, melyeket kizárólag rézkatalizátorok hozzáadásával valósítottak meg.

Taillefer és munkatársai úgy találták, hogy a réz-acetilacetonát komplex formájában nem, azonban 1,3-dioxovegyületek ligandumként való alkalmazása mellett alkalmas aktivált aril-jodidok (**130**) Sonogashira kapcsolására (46. ábra).⁹² Az általuk kipróbált ligandumok közül az 1,3-difenilpropán-1,3-dion (**131**) bizonyult a leghatékonyabbnak.

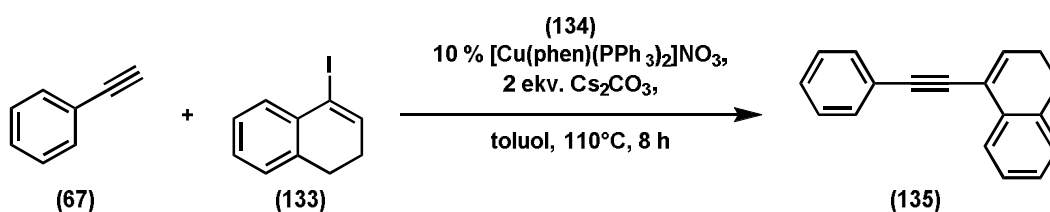


46. ábra Sonogashira reakció Pd hozzáadása nélkül

Érdemes megjegyezni, hogy a kapcsolási reakció nagyfokú érzékenységet mutatott a különböző szervetlen bázisokra, – K₂CO₃ 94 %, Cs₂CO₃ 46 % azonos körülmények között – valamint, hogy a hagyományosan használt szerves bázisokra vonatkozó kísérletek eredményeit nem taglalják a szerzők, egyedül egy piridinnel való sikertelen kísérletet mutatnak be egy táblázatban. A mechanizmus kapcsán, bizonyítékok hiányában csupán egy feltételezett réz(I)-réz(III) ciklust mutatnak be.

⁹² Monnier, F.; Turtaut, F. o.; Duroure, L.; Taillefer, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3203.

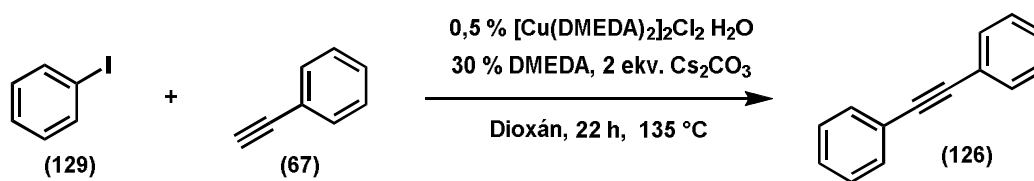
Venkataraman és munkatársai bemutatták, hogy az általuk korábban szén-heteroatom kötés kialakítására homogén katalitikus körülmények között használt $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$ komplex⁹³ alkalmas szén-szén kötés kialakítására. Az eredeti trifenilfoszfán ligandumot tartalmazó katalizátor hatékonyságát jelentősen növelni tudták fenantrolin hozzáadásával, szintén eredményes volt a bipiridil ligandumok alkalmazása, de fenantrolinhoz igen hasonló szerkezetű neokuproin ligandumként való alkalmazása nem vezetett konverzióhoz. Ennek a tapasztalatnak a felhasználásával stabil és viszonylag egyszerűen előállítható $\text{Cu}(\text{phen})(\text{PPh}_3)_2\text{Br}$ és $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$ **(134)** és katalizátort alkalmaztak enin rendszerek **(135)** kialakítására is (47. ábra).



47. ábra Eninek előállítása $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$ -tal

Ez a reakció is nagyon érzékeny a bázis minőségére.⁹⁴

A fent említett módszerek közös tulajdonsága a nagy, 10-20 % katalizátormennyiség alkalmazása. A magas katalizátormennyiségből adódó hátrányt küszöböli ki a Bolm és munkatársai által kidolgozott eljárás, miszerint, kétfogú szekunder amin jelenlétében végezve kapcsolást, már 0,5-0,05 % rézkatalizátor jelenlétében is lejátszódik a reakció.⁹⁵ Annak bizonyítására, hogy az átalakításban a nemesfémek nem játszanak szerepet nagy tisztaságú rézkomplexet használtak, azonban a többi reaktáns tisztaságára látszólag nem fordítottak különös figyelmet.



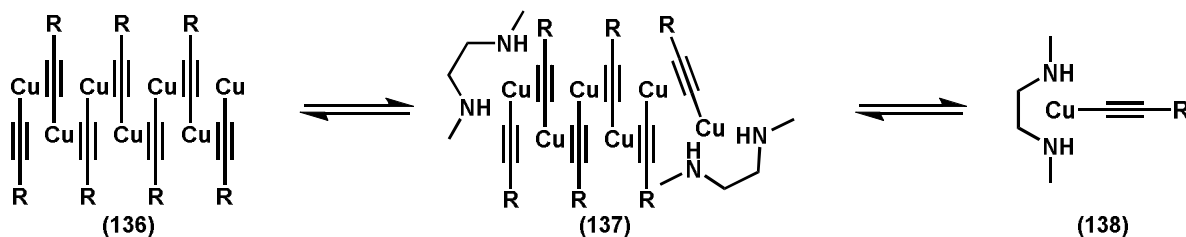
48. ábra Alacsony rézmennyiséggel végzett Sonogashira reakció

⁹³ Gujadhur, R.; Venkataraman, D.; Kintigh, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4791.; Gujadhur, R.; Venkataraman, D. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2865.

⁹⁴ Bates, C. G.; Saejueng, P.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1441.

⁹⁵ Zuidema, E.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4181.

A kétfogú szekunder amin hatását a szerzők abban látják, hogy a réz acetilidből képződő asszociátumokat **(136)** a DMEDA monomerekre **(138)** tudja bontani, és az így képződött kisebb acetilid egységeket képes oldatban tartani (49. ábra), így könnyebben részt tudnak venni a keresztkapcsolási reakcióban.



49. ábra A DMEDA hatása a réz-acetilid polimerre

Bolm és munkatársai egy későbbi publikációban számolnak be egy olyan szintetikus átalakításról, amelyben a réz és DMEDA alkalmazásával a hagyományos Sonogashira reakciónál megszokott hozamokkal tudták izolálni a kívánt acetilénszármazékokat, dioxán oldószerben 135 °C-on.⁹⁶

⁹⁶ Zou, L.-H.; Johansson, A. J.; Zuidema, E.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 8144.

1. 3. 3. Elektrofil alkinilezés

Az eddig leírt nukleofil alkinilezési módszerek széleskörűen alkalmazhatóak etin funkció elektronhiányos molekularészletre való bevitelére. Nem különböznek azonban elvi felépítésükben, csupán széleskörű alkalmazást adnak ugyanazon problémára, elektrofil ágensek etinilezésére. Egy elveiben is különböző módszer új horizontot nyithat egy vegyületcsalád szintézisében, mely megsokszorozhatja a tudást és így előállításuk hatékonyságát. Ezen az irányvonalon indul el az a kutatási ág, amikor olyan $C\equiv C$ építőegységeket alkalmaznak, melyben az etin funkció egyik szénatomján elektrofil, így mód nyílik acetilén nukleofil centrumra való bevitelére.

1. 3. 3. 1. Közvetlen alkinilezés

1. 3. 3. 1. 1. Direkt szintézisek és keresztkapcsolás összehasonlítása

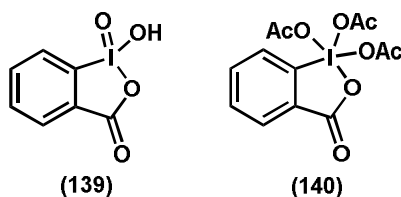
A keresztkapcsolási reakciók a finomvegyipar számára igazi áttörést hoztak, mivel megbízhatóak, jó a funkcióscsoport-toleranciájuk, és egyszerűen lehet velük szén-szén és szén-heteroatom kötések kialakítani. A reakciók hátránya, hogy a szubsztrátként alkalmazott molekuláknak a kapcsoláshoz megfelelő funkciós csoporttal kell rendelkeznie. A reakció során ezek a funkciós csoportok teljes egészében melléktermékekké alakulnak, amely jelentősen rontja az atomhatékonyságot. Ezen kívül a kapcsoláshoz szükséges funkciós csoportokat is regioszelektíven kell előzetesen kiépíteni. Kíváncsú tehát olyan reakciók kifejlesztése, melyben az új kötések kialakítása a szubsztrátumok előfunkcionalizálása nélkül, a C-H kötések direkt átalakításán keresztül is megvalósítható.⁹⁷ A leginkább atomhatékony reakcióhoz a hidrogénatom formális cseréje által jutunk. Ez azonban mindjárt felveti a regioszelektivitás problémáját, hiszen egy összetett szerves anyagban jelentős mennyiségű hasonló kémiai környezetben levő szén-hidrogén kötés található.

1. 3. 3. 1. 2. Hipervalens jódivegyületek szerkezete és alkalmazása

C-H kötések közvetlen alkinilezése megvalósítható többek között hipervalens jódivegyületek segítségével. A hipervalens jódivegyületek alapvetően két fő csoportra bonthatók, a háromvegyértékű λ^3 , illetve az ötvegyértékű λ^5 vegyületekre. Utóbbiak közé

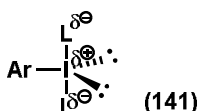
⁹⁷ Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 412.; Grimster, N. P.; Gauntlett, C.; Godfrey, C. R. A.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3125.; Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67.; Ye, B.; Cramer, N. *Science* **2012**, *338*, 504.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507.

tartozik az IBX **(139)** illetve a Dess-Martin perjodán **(140)** (50. ábra), melyeket szelektív oxidálószerként alkalmaznak szerves szintézisekben.⁹⁸



50. ábra IBX és Dess-Martin perjodán

A λ^3 hipervalens jódvegyületek szerkezeti jellemzője, hogy a jódatom körül három kötő és két nemkötő elektronpár helyezkedik el. A három kötő elektronpárból két kötést a jódatom d pályáiról származó elektronok hozták létre.⁹⁹ Bár szerkezetüket és az alkalmazási lehetőségeket már több évtizede kutatják,¹⁰⁰ gyakorlati alkalmazásuk még csak most kezdi bontogatni szárnyait.



51. ábra A hipervalens jódvegyületek általános szerkezete

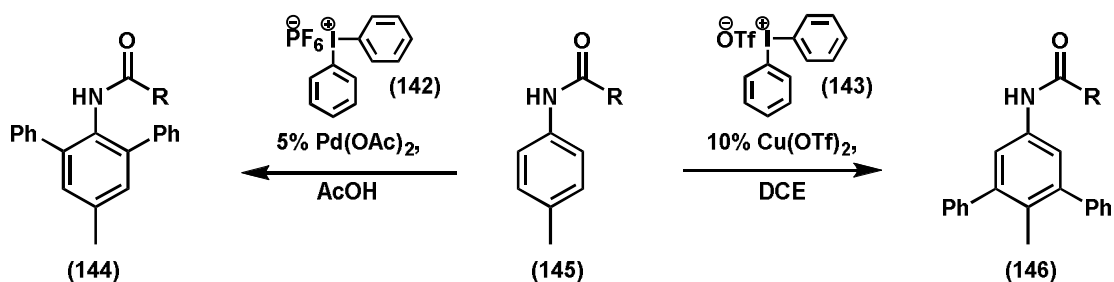
A háromkötésű jódvegyületek alkalmazási területe túlmutat az egyszerű oxidálószer szerepén. Alkalmasan választott λ^3 jódvegyülettel lehetséges szén-szén illetve szén-heteroatom kötés kialakítása. Szén-szén kötés kialakítására aril-, vinil-, és etiniljodóniumsókat alkalmaznak. Az alkalmazások a jodóniumsók azon tulajdonságára alapoznak, hogy a hipervalens kötés miatt a jóddal kötésben lévő szénatomok elektrofil tulajdonságot mutatnak, ami valójában a vegyület erős nukleofüg jellegzetességéből adódik. Így nukleofil vegyületekkel a jodóniumsók könnyen reagáltathatók (38. ábra). A legszélesebb körben alkalmazott vegyületek a diariljodóniumsók (pl. **(142)** és **(143)**). Használatukkal megvalósítható aromás vegyületek **(145)** közvetlen alrilezése (52. ábra). Amennyiben

⁹⁸ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.

⁹⁹ Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.*, *96*, 1123.; Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299.; Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523.

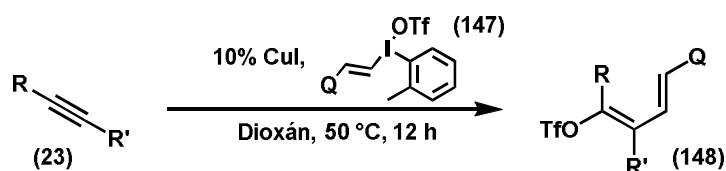
¹⁰⁰ Willgerodt, C. *Tageblatt der 58. Vers. deutscher Naturforscher u. Aertzte*, Strassburg **1885**.; Tanner, D. D.; Van Bostelen, P. B. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1517.

palládiumot választunk katalizátornak, az arilezés az irányító csoporthoz képest α helyzetben történik,¹⁰¹ réz jelenlétében pedig β helyzetű terméket kapunk.¹⁰²



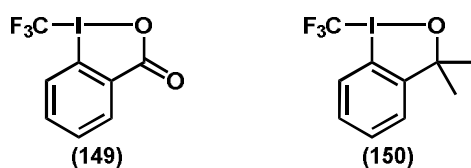
52. ábra Jodónium sók alkalmazása aromás vegyületek közvetlen szintézisében

Vinil-jodónium sók (**147**) segítségével tetraszubsztituált alkéneket (**148**) állíthatunk elő rézkatalizátor segítségével terminális és belső acetilénékből (**23**) (53. ábra). A módszer erőssége, hogy a vinil-triflátok később nagy hatékonysággal alakíthatóak tovább keresztkapcsolási reakciókban.¹⁰³



53. ábra Vinil-jodóniumsó addíciója hármas kötésre

A λ^3 hipervalens jódvegyületek közül is különösképp nagy potenciál van a ciklikus benzjodoxol (pl. **(150)**) és benzjodoxolon (pl. **(149)**) származékokban.



54. ábra Togni reagensek

Annak ellenére, hogy ebből a vegyületcsaládból származik a szén-szén kötés kialakítására leginkább használt jodóniumvegyületek, a Togni-reagensek (**149**) és (**150**)¹⁰⁴ (54. ábra), alkalmazásuk csak az utóbbi években kezd elterjedni. Az alkalmazásuk

¹⁰¹ Daugulis, O.; Zaitsev, V. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046.

¹⁰² Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science* **2009**, *323*, 1593.

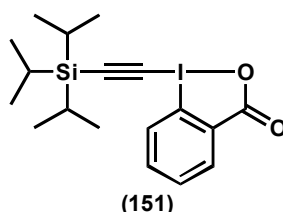
¹⁰³ Suero, M. G.; Bayle, E. D.; Collins, B. S. L.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5332.

¹⁰⁴ Eisenberger, P.; Gischig, S.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579.

sokszínűségét jelzi előre, hogy számos más példa mellett a Togni reagenseket felhasználhatjuk például Okreotid elnevezésű oktapeptid nyílt láncú formáján a ciszteinek szelektív trifluormetilezésére.¹⁰⁵

1. 3. 3. 1. 3. TIPS-EBX alkalmazás, biztonság, előállítás módosulatok

Egy szintézisben használt reagens elterjedését, praktikusságát nagyban meghatározó tényező annak hozzáférhetősége, stabilitása, és természetesen alkalmazásának sokrétűsége.



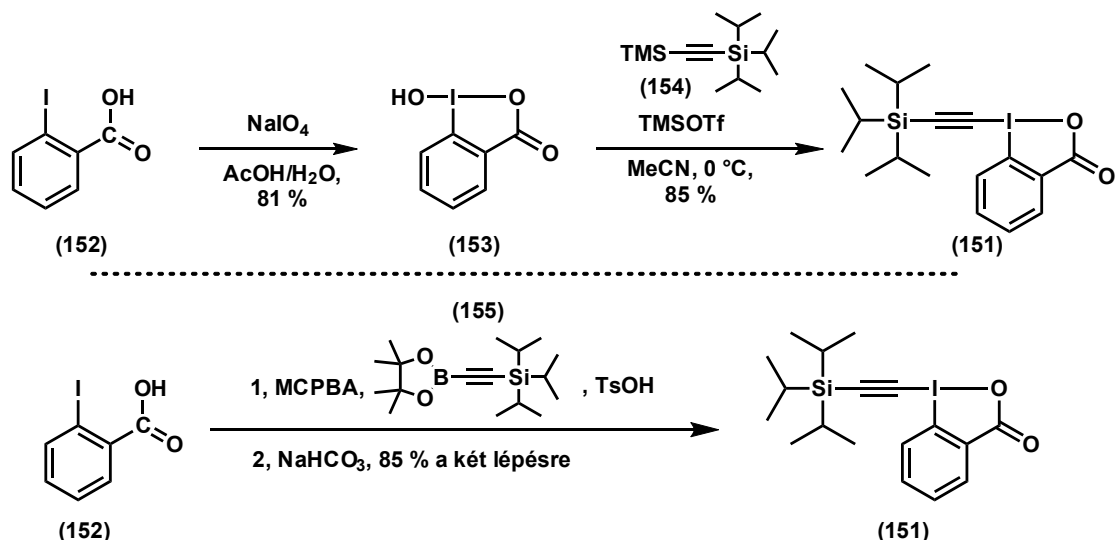
55. ábra TIPS-EBX

A TriIzoPoropilSzililEtinilBenzjodoXolon-t (TIPS-EBX, 55. ábra, **(151)**) először amerikai kutatók állították elő 1996-ban,¹⁰⁶ azonban a vegyület szerves kémiai átalakításokban való hatékony alkalmazhatóságát csak napjainkban mutatták be. A reagens széles körű felhasználhatósága következtében az előállítására irányuló módszerek is sokat fejlődtek az utóbbi években. A jódbenzoesav **(152)** oxidációján alapuló hatékony előállítási módszer lehetőséget kínál a jodónium-só két lépésben történő, jó hozammal való előállítására akár 30 grammos tételben is.¹⁰⁷ A módszer lényege, hogy a jódbenzoesavat **(152)** nátrium-*metaperjodát* segítségével jodozilbenzoesavvá oxidálják (56. ábra, felső sor, **(153)**) majd ezt követően a fehér kristályos termék tisztán szűrhető ki az elegyből. Ezután a jodozilbenzoesav trifláttal aktiválható, és ezt követően acetilénre cserélhető szilil csoporttal védett terminális acetilének **(154)** segítségével. A keletkezett TIPS-EBX ezután acetonitrilből könnyen átkristályosítható. A reakcióút egyetlen gyenge pontja az aktiválószer TMS-triflát használata, mely igen korrozív, és tisztasága jelentős mértékben befolyásolja kitermelést.

¹⁰⁵ Capone, S.; Kieltsch, I.; Flögel, O.; Lelais, G.; Togni, A.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 2035.

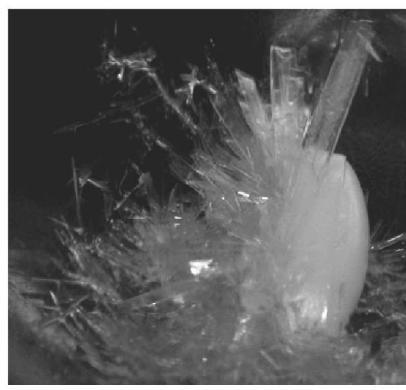
¹⁰⁶ Zhdankin, V. V.; Kuehl, C. J.; Krasutsky, A. P.; Bolz, J. T.; Simonsen, A. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6547.

¹⁰⁷ Brand, J. P.; Waser, J. *Synthesis* **2012**, *44*, 1155.



56. ábra TIPS-EBX előállítás

Nemrégiben ezt az eljárást Oloffson és munkatársai úgy módosították, hogy a jódvegyületet *in-situ* körülmények között *meta* klór perbenzoesavval oxidálták (56. ábra, alsó sor), majd a megfelelő etinilbórvegyület (155) hozzáadását követően a jód-oxigén kötés a NaHCO_3 -os feldolgozás során alakul ki.¹⁰⁸



57. ábra TIPS-EBX egy keverőbabára kristályosodva

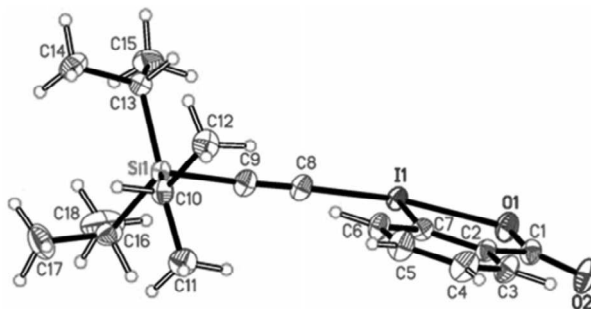
A reagens jól kristályosodik, elsősorban halogénezett oldószerekben jól oldódik, nem higroszkópos. Vegyszeres üvegben hűtés nélkül hónapos időtávon stabil, kristályos állapotban nem bomlik.

Az ipari gyakorlatban való alkalmazást minden vegyület esetében biztonsági vizsgálatnak kell megelőzni. A reagens termikus stabilitásának vizsgálatára DSC vizsgálatokat végeztek, mely mérésekben a TIPS-EBX 135 és $245\text{ }^\circ\text{C}$ között exoterm csúcsot adott. Ha figyelembe vesszük, hogy az ipari gyakorlatban jellemzően $60\text{ }^\circ\text{C}$ -os biztonsági határt szabnak meg, a reagens önmagában biztonságosan alkalmazható nagy tételben is $75\text{ }^\circ\text{C}$ alatt.¹⁰⁹

Mivel a TIPS-EBX jól kristályosodik, egyszerűen lehetett belőle egykristályt növesztetni. A reagens a többi jódóniumvegyülethez hasonlóan¹¹⁰ T-elrendezésű és az alkincsoport közel koplánáris a benzolgyűrűvel (58. ábra).¹¹¹

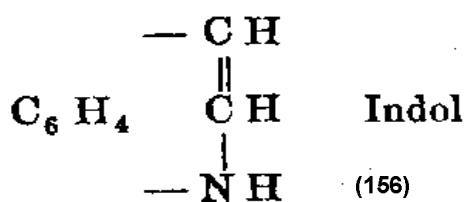
¹⁰⁸ Bouma, M. J.; Oloffson, B. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14242.

¹⁰⁹ Fernández González, D.; Brand, J. P.; Mondière, R.; Waser, J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1631.



58. ábra A TIPS-EBX röntgenszerkezete

1. 3. 3. 2. Indolvázak közvetlen alkinilezése

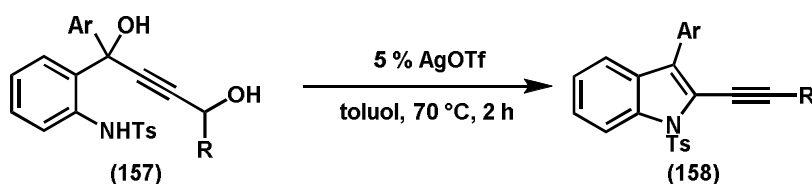


59. ábra Baeyer eredeti ábrája

Az indolt **(156)** Baeyer állította elő 150 évvel ezelőtt mesterségesen, az indigóval kapcsolatos kutatásai során (59. ábra).¹¹² Mivel az indolváz a természetben és a gyógyszerhatóanyagok között is az egyik leggyakoribb építőelem, a vele kapcsolatos kutatások napjainkban is a szerves kémia legfontosabb

területei közé tartoznak. Olyan indolszármazékok előállítása tehát, melyek alkin funkcióscsoportot tartalmaznak, nagyban előremozdítja a tudomány fejlődését.

Etilindolok **(158)** előállítása megvalósítható ciklizációs-átrendeződéssel járó reakciókkal.¹¹³ A módszer alkalmazásához a kiindulási anyagok **(157)** több lépésben történő előállítása, és az átalakításhoz szükséges körülmények miatt a reakció szűk funkcióscsoport-toleranciával rendelkezik.



60. ábra Alkinilindol előállítása ciklizációval

Mindennek fényében kívánatos olyan eljárások kifejlesztése, melyben az indolvázra közvetlenül acetilént tudunk beépíteni. A C-H kötésen történő, közvetlen funkcionálizáláson keresztül lejárású reakciók kifejlesztése, nemcsak a már létező

¹¹⁰ Ochiai, M.; Sueda, T.; Miyamoto, K.; Kiprof, P.; Zhdankin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8203.

¹¹¹ Brand, J. P.; Chevalley, C.; Scopelliti, R.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5655.

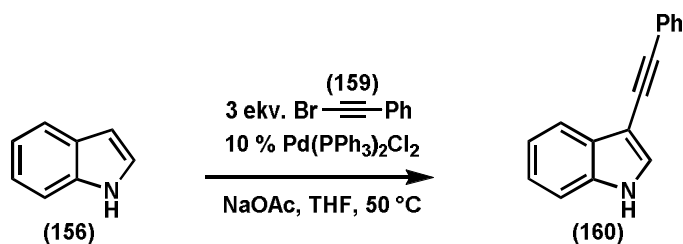
¹¹² Baeyer, A. *Chem Ber* **1866**, *140*, 295.

¹¹³ Mothe, S. R.; Kothandaraman, P.; Lauw, S. J.; Chin, S. M.; Chan, P. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6133.

molekulák hatékonyabb előállításában, hanem új vegyületek szintézisében is kiemelkedő fontosságú lehet.

1. 3. 3. 1. 2. 1. Az indol C3 szelektív alkinilezése

Az indolváz (**156**) C3 szénatomjának alkinilezését először 2009-ben kínai kutatók írták le. Az acetilénfunkció indol vázra történő beviteléhez etinil-halogenideket (**159**) alkalmaztak, mely palládiumkatalizátor és bázis jelenlétében alakult a megfelelő terméké (61. ábra, (**160**)). Az sp hibridállapotú szén és a halogén közötti kötésbe a Pd(0) be tud ékelődni, és az így kialakult etinil csoportot tartalmazó Pd(II) reagens elektrofilként az indol C3 helyzetű szénét támadja, majd redukzív eliminációs lépést követően alakul ki a várt termék. Katalizátornak 10 % Pd(PPh₃)Cl₂-t használtak, bázisként a legalkalmasabbnak a nátrium-acetátot találták. A reakciót sok vegyületen alkalmazták, de csak egyszerű funkciós csoportot tartalmazó indolvázak vegyületek és acetilénszármazékok esetében volt kivitelezhető a reakció.¹¹⁴

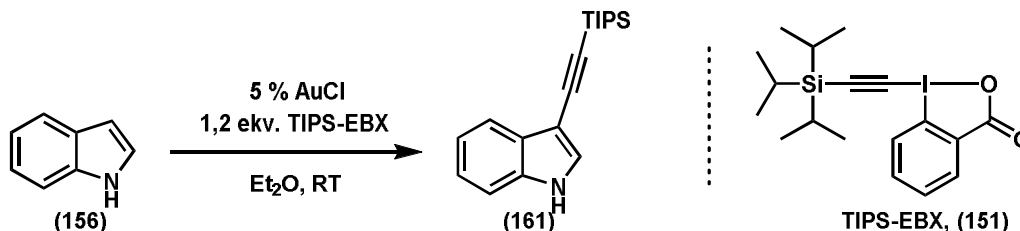


61. ábra Indolváz palládium-katalizált C3 alkinilezése acetilén-bromiddal

Még ugyanebben az évben Waser és munkatársai közöltek egy olyan aranykatalizált eljárást is, mely a triizopropilsziliketilbenziodoxolon (TIPS-EBX, (**151**)) hipervalens jódvegyület segítségével képes szelektíven alkinilezni az indolvázat (**156**) (62. ábra). Az alkalmazott körülményeknek köszönhetően szobahőmérsékleten 5 % katalizátor jelenlétében is kiváló hozammal jutottak C3 alkinilezett termékekhez (**161**).¹¹⁵

¹¹⁴ Gu, Y.; Wang, X.-m. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 763.

¹¹⁵ Brand, J. P.; Charpentier, J.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9346.



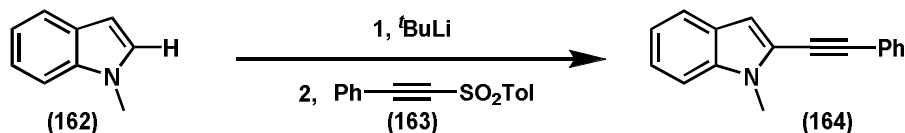
62. ábra Az indolváz aranykatalizált C3 alkinilezése TIPS-EBX-szel

A kutatók úgy találták, hogy az etinilezési reakcióban a ciklikus jodoxolon sokkal hatékonyabb, mint a nyíltláncú aril-etinil jodónium sók. A regioszelektivitást a heterociklusos vázak elektrofil szubsztitúciós reakcióira jellemző tényezők határozzák meg, így alapesetben indolvázra a C3, míg pirrolvázra a C2 pozícióban lehet etinil csoportot beépíteni ezzel a módszerrel. Az alacsony katalizátormennyiség és reagensfelesleg mellett a módszer előnye, hogy szilícium-védett acetilént építünk be a rendszerbe, amely egyszerű fluoridos hasítással terminális acetilénné alakítható.

1. 3. 3. 1. 2. 2. Az indol váz C2 szelektív alkinilezése

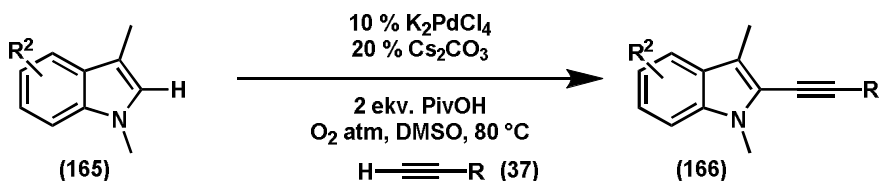
Az egyik legelegánsabb eljárásban az indol nitrogénatom melletti szénatomján történő alkinilezésére aril-szulfonilacetiléneket alkalmaznak. Az indol váz (162) erős bázissal történő deprotonálását követően, az így kialakult C2 lítiumvegyület nukleofil támadást hajt végre a szulfonilacetilén (163) reagensen, és az alkáli-tozilát mellett C2 szelektíven az alkinilezett termék (164) keletkezik (63. ábra). A reakció szterikus okok miatt C3 szelektivitást mutat, ha az indol nitrogénjéhez kapcsolódó szubsztituens az indolon nem metil, hanem nagy térigényű TIPS csoport. TIPS csoport jelenlétében 80 %-ról 32 %-ra csökken a szintézis során – a reagensre számolt – a kitermelés.¹¹⁶ Az indolok közül a szerzők csak az N-metil és N-TIPS csoportot tartalmazó származékokon végeztek el szintetikus átalakítást. Az eljárás széleskörű alkalmazásának lehetőségét erősen csökkenti a nagy feleslegben alkalmazott ^tBuLi. Ismereteink szerint ez az egyetlen olyan eljárás, mely úgy képes az indolváz szelektív C2 alkinilezésére, hogy a C3 pozíció szabad.

¹¹⁶ García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Marzo, L.; Alvarado, C.; Tortosa, M.; Díaz-Tendero, S.; Fraile, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8414.; García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Marzo, L.; Alvarado, C.; Tortosa, M.; Díaz-Tendero, S.; Fraile, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2712.



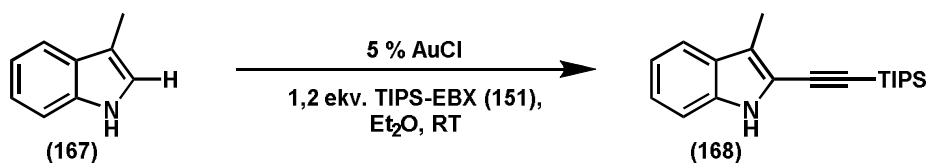
63. ábra Indolváz C2 szelektív alkinilezése aril- szulfonilacetilén segítségével

Li és munkatársai egy olyan palládiumkatalizált oxidatív eljárást fejlesztettek ki, mely funkcionizálatlan indolvázból (165) és terminális acetilénből (37) indul ki. A szerzők az általuk kidolgozott reakciót igen diplomatikusan „Heck-Cassar-Sonogashira típusú” reakciónak nevezték (64. ábra). A reakció széleskörűen alkalmazható változatosan szubsztituált acetilénekre. A szerzők a reakció mechanizmusának leírásában $\text{Pd}(0)/\text{Pd}(\text{II})$ ciklus működését feltételezik, és a nagy 2,2-dimetilpropánsav felesleg szerepét nem az deprotonáláskori átmeneti állapot stabilizálásával, hanem az oxidáció elősegítésével magyarázzák.¹¹⁷



64. ábra Az indolváz direkt alkinilezése Heck-Cassar-Sonogashira típusú reakcióban

A fentebb leírt, Wasser és Brand által kidolgozott, TIPS-EBX-et alkalmazó eljárás további előnye, hogy amennyiben a legnukleofilebb C3-as pozíciót egy szubsztituens elfoglalja, úgy a szén-szén kötés a C2 pozícióban jön létre (65. ábra).



65. ábra Indol C2 alkinilezés TIPS-EBX-szel aranykatalizátor jelenlétében

1. 3. 4. Acetilének szerepe a totálszintézisekben

A természetes vegyületek szintézise a szerves kémia születésével egyidős fejezet a tudománytörténetben. Amint Wöhler a karbamid létrehozásával szervetlen anyagokból az elméletét bizonyította,¹¹⁸ úgy tudjuk felmérni mi is egy-egy szintetikus átalakítás

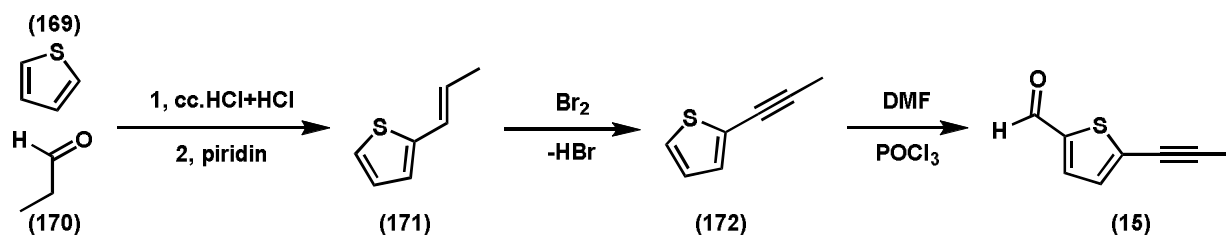
¹¹⁷ Yang, L.; Zhao, L.; Li, C. J. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4184.

¹¹⁸ Wöhler, F., *Ann. Phys.*, **1828**, 88, 253

hasznosságát. A biológiailag aktív anyagok előállításának előnye, hogy a vegyület esetenként nagyobb mennyiségben előállítható kémiai úton, így részletesebben vizsgálható hatása az élő szervezetekre.

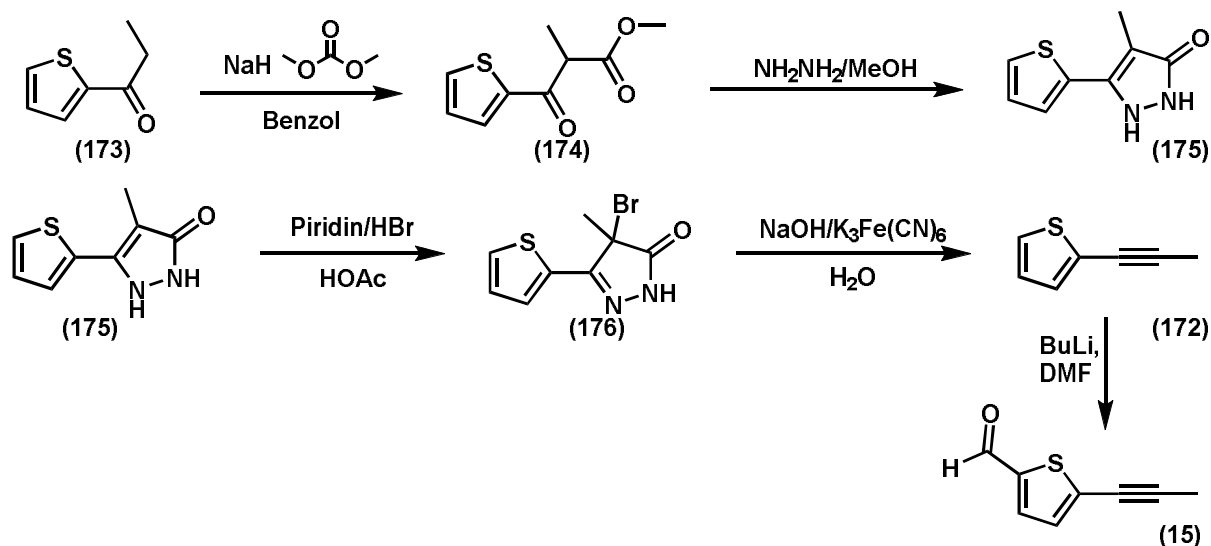
1. 3. 4. 1. Junipal totálszintézise– *Eliminációs reakciók*

Egy érdekes korai példa hármas kötést tartalmazó természetes vegyület szintézisére egy tiofén-poliin származék, a Junipal **(15)** első totálszintézise.¹¹⁹ A szerzők aromás elektrofil szubsztitúciós reakciót és eliminációs lépéseket alkalmaznak fő stratégiaként (66. ábra).



66. ábra A Junipal első totálszintézise

Egy későbbi szintézis során az acetilén részletet nem egy olefinre való addíció, majd elimináció szekvenciával alakítják ki, hanem kihasználják a brómpirazolonok **(176)** azon tulajdonságát, hogy NaOH/KFe(CN)₆ jelenlétében eliminációs lépésben acetilénné **(172)** alakulnak (67. ábra).¹²⁰



67. ábra Egy későbbi Junipal szintézis

¹¹⁹ Schulte, K. E.; Jantos, N. *Arch. Pharm.* **1959**, 292, 536.

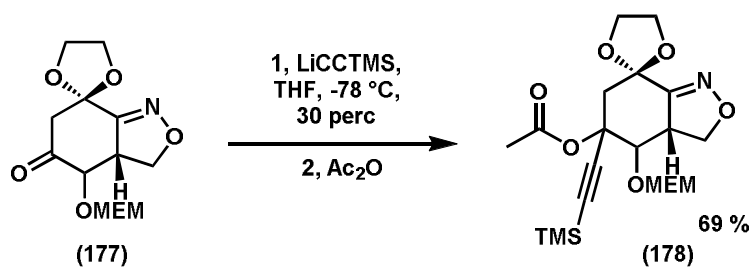
¹²⁰ Kocienski, P. J.; Ansell, J. M.; Norcross, B. E. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3650.

A modernkori megfigyelő számára érdekes azt látni, hogy míg az acetilénhez **(172)** mindkét esetben eliminációs reakción keresztül jutnak, a formilcsoportot a 70-es években már természetszerűleg használt fémorganikus eljárással viszik be. Látható az a jelenség is, hogy a közel 20 évvel előbbi német cikkben az eljárások dekagrammos mennyiségben átláthatóan le vannak írva, míg a fiatalabb leírásban csak egyenleteket és nyilakat találunk.

1. 3. 4. 2. Calicheamicin – Alkinil addíció, Sonogashira reakció

Alikinilezési reakciókat széleskörűen alkalmaznak természetes, illetve biológiailag aktív vegyületek előállítására.¹²¹

Az acetiléntartalmú vegyületek totálszintézisének ékköve a calicheamicin előállítása, melyet elsőként Nicolaou fejezett be 1992-ben.¹²² Az első acetilén építőelem beépítését a kutatók lítium acetilid segítségével végzik a karbonilvegyületen (68. ábra, **(177)**). A szintézis következő lépésében a keletkezett alkoholát *in-situ* acilezik, jó hozammal kapva a **(178)** acetilént.

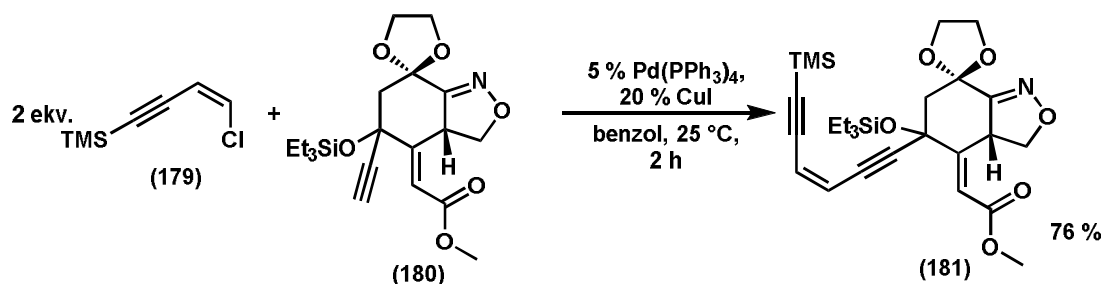


68. ábra Az első hármaskötés bevitele a Calicheamicin szintézise során

Az így beépített acetilén funkciós csoportot használják a szilil védőcsoport eltávolítását követően az enin részlet kialakítására. Sonogashira reakció segítségével, újabb szilil védett acetilént **(179)** juttattak a molekulába. A Sonogashira kapcsolás kivitelezéséhez a totálszintézis során tetrakis(trifenilfoszfáno)palládiumot használták katalizátorként (69. ábra).

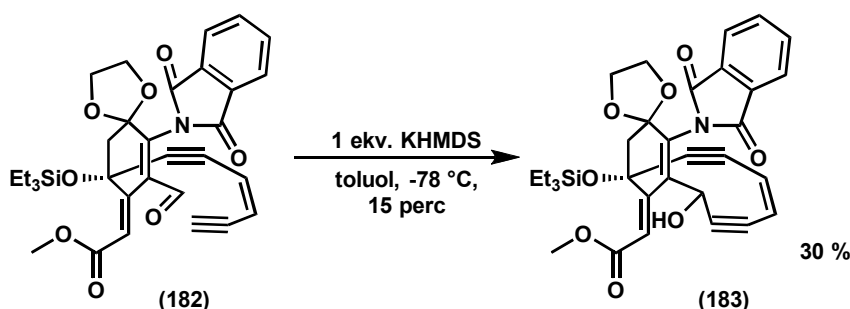
¹²¹ Shi Shun, A. L. K.; Tykwinski, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1034.

¹²² Nicolaou, K. C.; Hummel, C. W.; Pitsinos, E. N.; Nakada, M.; Smith, A. L.; Shibayama, K.; Saimoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10082.; Nicolaou, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1377.



69. ábra Sonogashira reakció a totálszintézisben

Újbóli védőcsoport-eltávolítást követően kálium-hexametildiszilazánnal deprotonálják a terminális acetilént **(182)**, és a keletkező kálium-acetilid addicionálódik az elektronhiányos aldehidre (70. ábra), gyűrűzárt karbinolt **(183)** képezve.



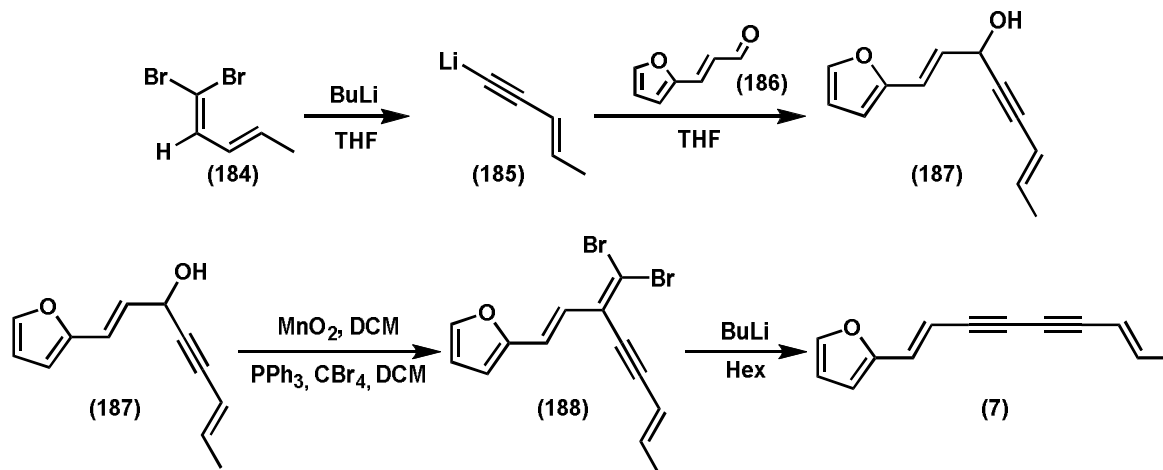
70. ábra Kálium-acetilid addíciója

1. 3. 4. 3. Atractylodin totálszintézise – *Alkinilezés és Fritsch-Buttenberg-Wiechell reakció*

Karbenoid átrendeződéssel állították elő kanadai kutatók az alábbi furán poliacetilént, valamint a már korábban említett aromás triint a *Bidens Pilosa*-ból (5. ábra).¹²³

Az első acetilént **(185)** dibromolefin **(184)** butil-lítium jelenlétében kivitelezett eliminációs reakcióval állítják elő, majd az így kialakult lítium-acetilidet **(185)** addicionáltatták a furán gyűrűt tartalmazó aldehidre **(186)**. (71. ábra) Oxidációt, majd újabb dibromolefin **(188)** képzést követően újabb, butil-lítiummal kiváltott eliminációs-átrendeződések (FBW reakció) lépésen keresztül állították elő a szerzők a hármas és kettős kötéseket tartalmazó konjugált láncsal szubsztituált furánvegyületet **(7)**.

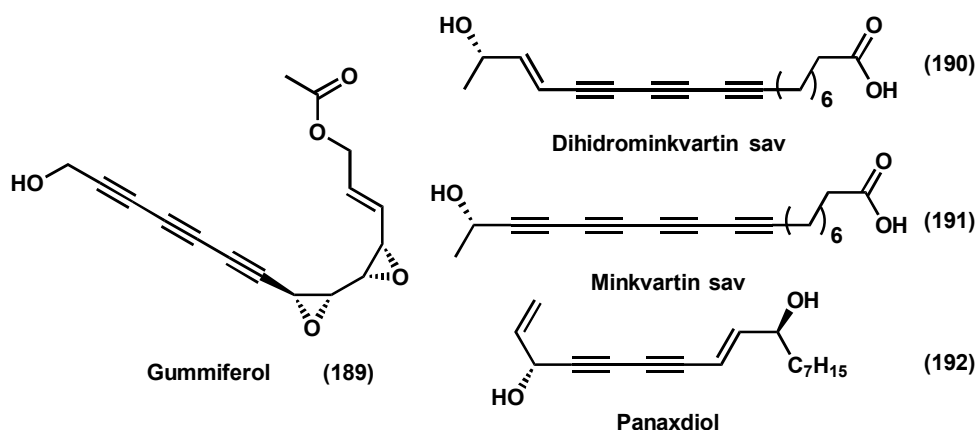
¹²³ Shi Shun, A. L. K.; Tykwinski, R. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6810.



71. ábra FBW reakció természetes acetilénszármazék előállításában

1. 3. 4. 4. Többszörösen telítetlen zsírsavak – *Cadiot-Chodkiewicz, Seyferth-Gilbert homológképzés*

Konjugált poliinek előállítására a totálszintézisekben is gyakran alkalmazott módszer a Cadiot-Chodkiewicz reakció, melynek alkalmazhatóságát és hasznosságát több szintézis is igazolja. A módszert a totálszintézis kulcsreakciójában számtalanszor alkalmazták például: (-)-gummiferol (189),¹²⁴ (-)-minkvartin sav (191),¹²⁵ (S)-(-)-(E)-15,16-dihidrominkvartin sav (190),¹²⁶ panaxidiol (192),¹²⁷ stb. (72. ábra)



72. ábra Poliacetilén zsírsavak

A minkvartin sav (191) előállítása során két brómacetilén-származékot, (198) és (196)-ot reagáltattak butadiénnel (199) egy-üst eljárásban. Az egyik brómacetilént (198), mely a

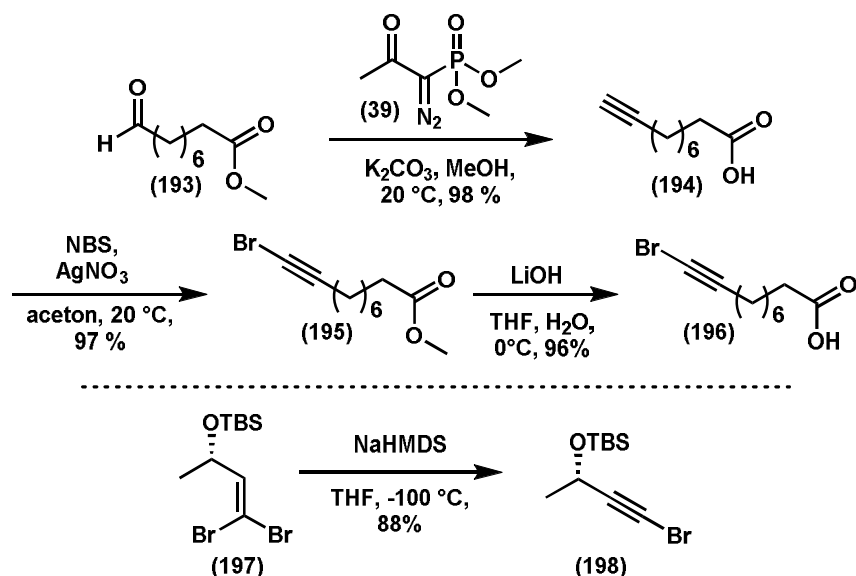
¹²⁴ Takamura, H.; Wada, H.; Lu, N.; Kadota, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3644.

¹²⁵ Gung, B. W.; Dickson, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2517.

¹²⁶ Gung, B. W.; Kumi, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3488.

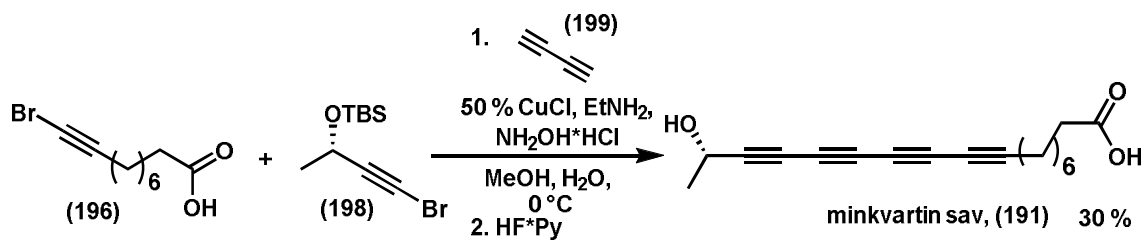
¹²⁷ Prasad, K. R.; Swain, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1261.

molekula alkohol funkcióscsoportját biztosította eliminációs reakcióval állították elő dibrómolefinből. A karbonsavszármazék **(196)** eliminációs reakcióval való előállítására tett kísérletek sikertelennek bizonyultak. Ezen brómacetilén származék **(196)** előállításához Seyferth-Gilbert homológképzésen keresztül, majd az így kapott acetilén bromozásán át vezetett az út (73. ábra).



73. ábra Brómacetilén előállítása

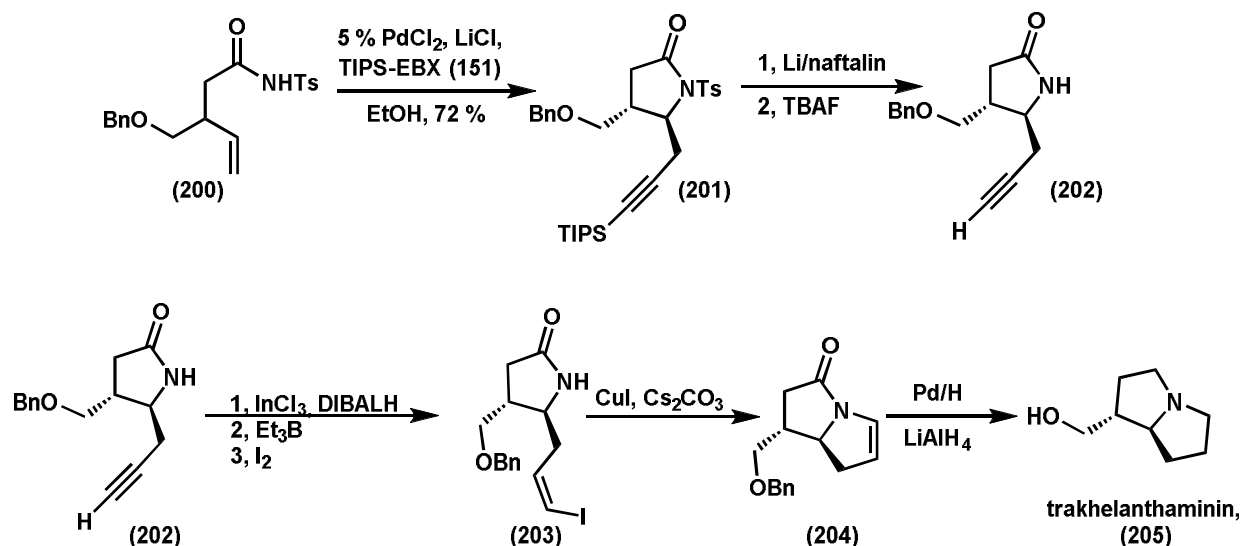
A reakciósor kulcslépésében (74. ábra) többkomponensű reakcióban a két brómacetilént **(196)** és **(198)** butadiinnel **(199)** reagáltatták CuCl katalizátor jelenlétében, és a statisztikus termékelegy tisztítását, majd a védőcsoport eltávolítását követően jutottak a kívánt minkvartinsavhoz **(191)**.



74. ábra (-)-minkvartinsav előállítása

1. 3. 4. 5. Trakhelanthaminin szintézise– Gyűrűzáró elektrofil alkinilezés

Modern elektrofil alkinilezéssel állította elő Waser és kutatócsoportja a hídő nitrogént tartalmazó (±)-trakhelanthaminint **(205)**.¹²⁸ A szintézis során palládiumkatalizált aminoalkinilezéssel jutottak az egyik szén-nitrogén kötéshez. Ezt követően a hármas kötés nyújtotta egyszerű és sokrétű átalakítási lehetőségekkel élve fejezték be a szintézist (75. ábra). Az aminoalkinilezési reakció magas diasztereoselektivitással végezhető, az elektrofil alkinilezés 83:17 arányban a várt sztereoizomert **(201)** adta.



75. ábra Totálszintézis elektrofil alkinilezéssel

¹²⁸ Nicolai, S.; Piemontesi, C.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4680.

2. Saját eredmények

2. 1. „Rézkatalizált” Sonogashira kapcsolás mechanizmusának vizsgálata és az eredmények szintetikus alkalmazása

Egy kémiai reakció mechanizmusát teljes mértékben megérteni, azt leírni a tudomány mostani állása szerint nem lehet. Ennek ellenére a szerves kémiai átalakítások mechanizmusának vizsgálata kiemelkedő fontosságú. A lehetséges reakcióutak részleteinek megértése nagymértékben viheti tovább a kutatókat az ideális reakció kifejlesztése felé vezető úton.

2. 1. 1. Mechanizmusvizsgálat

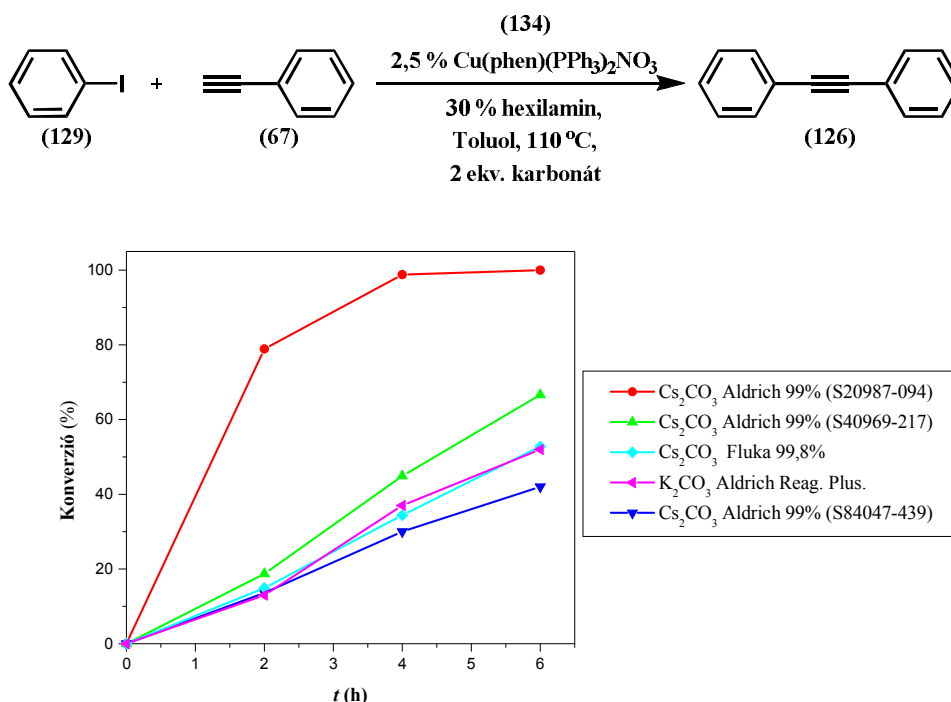
A „rézkatalizált” Sonogashira reakció jelentős reprodukálhatósági problémáira derítettünk fényt. Az okok tisztázásával igyekeztünk a módszer megbízhatóságát növelni, egyben egy robosztus szintetikus módszert fejleszteni.

2. 1. 1. 1. Eredeti megfigyelés: A Sonogashira reakció érzékenysége a reagensek tisztaságára

Venkataraman és munkatársai kutatásainak tükrében⁹⁴ mi is egy olyan, kizárólag rézkatalizált Sonogashira reakciót szerettünk volna kifejleszteni, melyhez nem szükséges a drága palládium használata. Modellreakcióként fenilacetilén (**67**) és jódbenzol (**126**) reakcióját választottuk. A reakciók lefutását GC-FID technikával követtük. A kísérletek során, hasonlóan az amerikai kutatócsoporthoz rövid idő alatt jó konverziókkal tapasztaltunk a bisz(difenil)acetilén (**126**) keletkezését. 2,5 % Cu(phen)(PPh₃)₂NO₃ (**134**) katalizátor alkalmazása mellett, 30 % hexilamin és két ekvivalens karbonát só jelenlétében végeztük a reakciót, toluol oldószerben, annak forrponjtján (76. ábra). Ellentétben a másik kutatócsoport megfigyeléseivel a réz-katalizált Sonogashira reakcióval kapcsolatban nem a kálium-karbonát, hanem a cézium-karbonát és szerves amin együttes alkalmazása bizonyult a legjobb bázisnak. A kísérletek előrehaladtával azonban azt találtuk, hogy nem a bázis anyagi minősége, hanem sokkal inkább származási helye határozza meg a reakció kimenetelét. Különböző edényből származó Cs₂CO₃ ugyanis különböző eredménnyel szolgáltatta a

terméket. Elsődleges kísérletként összehasonlítottuk az eredetileg alkalmazott Cs_2CO_3 -ot (76. ábra, felső görbe) több másik cézium-karbonáttal, és az eredmények között jelentős különbséget tapasztaltunk, holott a szerves bázis forrásán túl mást nem változtattunk a körülményeken.

A Sonogashira reakcióra vonatkozó általános tapasztalatainkból kiindulva valószínűsítettük, hogy a sarzsfüggés oka elsősorban a reagensek palládiumtartalma lehet.



76. ábra Különböző forrásból származó bázisok hatása rézmentes Sonogashira reakcióra

A lehető legtisztább alapanyagokat igyekeztünk beszerezni. A fenti kísérletsorozatból okulva, mivel valószínűsíthetően a réz tartalmazza a legnagyobb arányban a nemesfémeket ebből „5 kilences” tisztaságút szereztünk be, ebből készítettük a katalizátorkomplexeiket. A 76. ábra azt is mutatja, hogy a szerves bázis anyagi minősége (kálium-, illetve cézium-karbonát esetében) kevésbé befolyásolta a reakciósebességet, mint a batch, ezért a választásunk a „reagent plus” minőségű (99 %-nál tisztább) kálium karbonátra esett, ezzel igyekeztünk kiküszöbölni a szennyezők bevitelét. Mivel a mólsúlyuk között több, mint kétszeres a szorzó, ezért azonos tisztaság mellett kevesebb, mint fele tömegű szennyezőt viszunk be. Mivel a szerves anyagokkal is lehetőség van szennyezőt bevinni, ezekből is igyekeztünk a lehető legtisztábbakat választani. Szintén nagy figyelmet fektettünk az eszközök tisztaságára. Új, vagy királyvízzel mosogatott eszközöket használtunk. Itt érdemes

megjegyezni, hogy amennyiben mindezen tényezőket figyelembe vesszük, úgy a konverziók reprodukálhatósága jellemzően a GC-módszer mérési hibahatárán belül van.¹²⁹

Néhány megdöbbenő kísérleti eredményt arról, hogy ezekre az apró részletekre mennyire érdemes odafigyelni amikor „rézkatalízisről” beszélünk, egy külön fejezetet szentelünk az eredmények fényében.

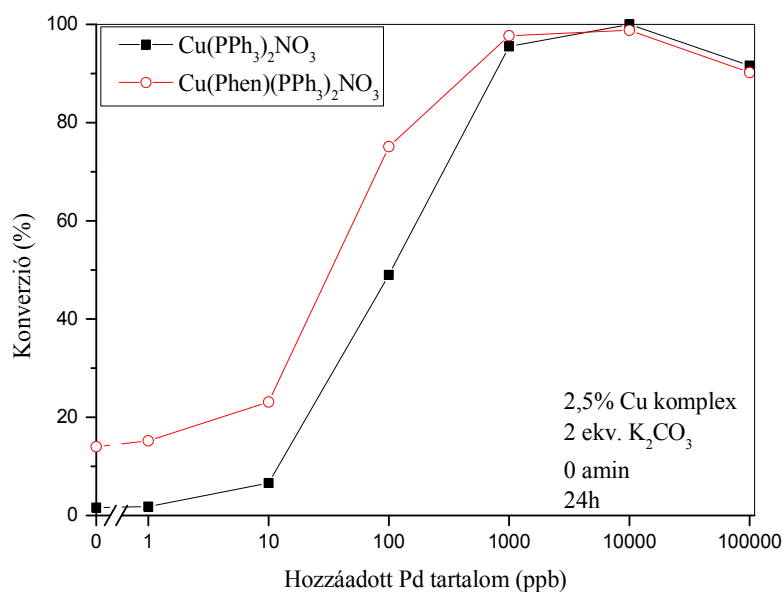
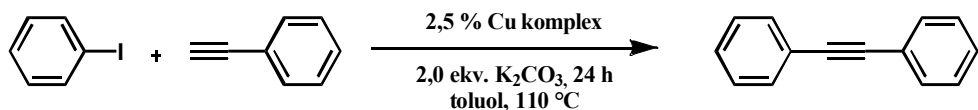
Érdemes előre leszögezni, hogy még az általunk létrehozott „legtisztább” körülmények között is a rendszer ~2 ppb palládiumot tartalmazott az ICP-MS mérések alapján, ennek kb. 2/3-át a kálium-karbonát adja.

2. 1. 1. 2. A hozzáadott palládium hatása a reakcióra különböző rézkomplexek jelenlétében

Annak meghatározására tehát, hogy reaktánsok tisztasága mennyire befolyásolja a reakciósebességet, igyekeztünk a lehető legtisztább körülmények között futtatni az átalakítást. Sonogashira reakciót folytattunk ekvimoláris jódbenzol (**129**) és fenilacetilén (**67**) között 2,5 % rézkomplex és K₂CO₃ bázis jelenlétében, a toluol forróján (77. ábra). A talált legtisztább reagensek (5 9-es tisztaságú réz-nitrát, „reagent plus” kálium-karbonát, vízmentes toluol, 98 %-os tisztaságú jódbenzol illetve fenilacetilén, 98 % tisztaságú amin) alkalmazásával a Cu(phen)(PPh₃)₂NO₃ (**134**) komplex esetében 14 % -ban, míg az egyszerű Cu(PPh₃)₂NO₃ (**206**) komplex esetében csak nyomokban (1,6 %) keletkezett termék. Kevés, ám reprodukálható növekedést (15 és 1,8 %) észleltünk az átalakulásban, amennyiben a reagensekhez képest 1 ppb (egymilliárdod mólekvalens) Pd(PPh₃)₂Cl₂-ot alkalmaztunk. Jelentős változást láthatunk, amennyiben 10 ppb palládiumot adtunk a rendszerhez (23 és 7 %). Érdemes belegondolni abba a ténybe, hogy a több mint háromszoros konverziónövekedést a Cu(PPh₃)₂NO₃ (**206**) komplex esetében az alkalmazott 1 mmolos reakcióban csupán ezermilliárd fématom jelenléte okozta, mely szám közel emberileg is felfogható.

Igazán erőteljes hatást 10 ppb és 1 ppm közötti tartományban tapasztalhatunk, amelynél több nemesfém hozzáadásával a vizsgált rendszerben teljes konverziót észleltünk 24 óra után.

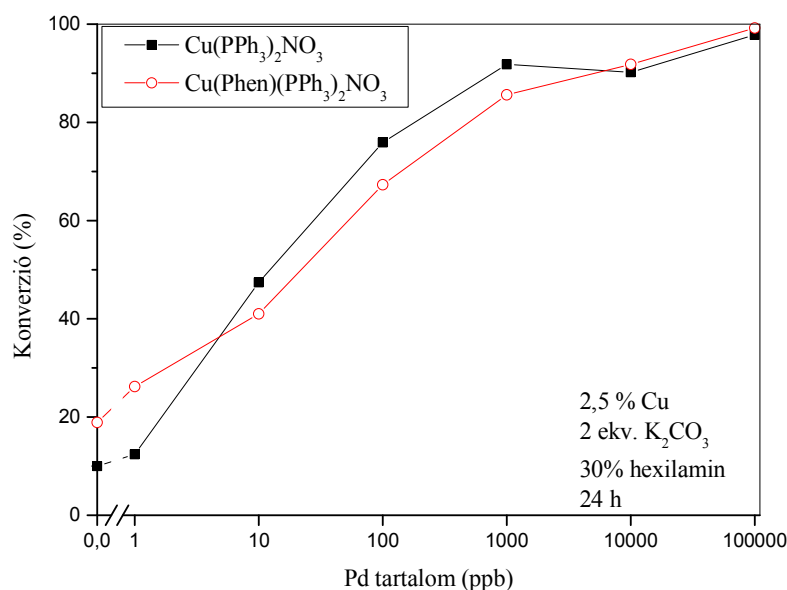
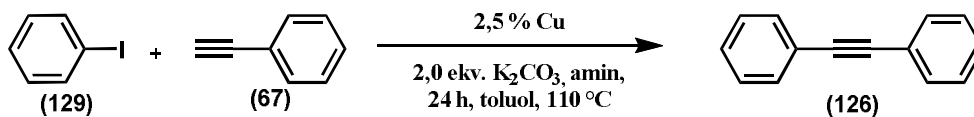
¹²⁹ A legtöbb kísérlet két párhuzamos mérés eredménye. A két konverzió közötti különbség 5% alatti volt.



77. ábra A palládiumtartalom hatása a reakcióra

2. 1. 1. 3. A palládium hatása különböző rézkomplexekre amin jelenlétében

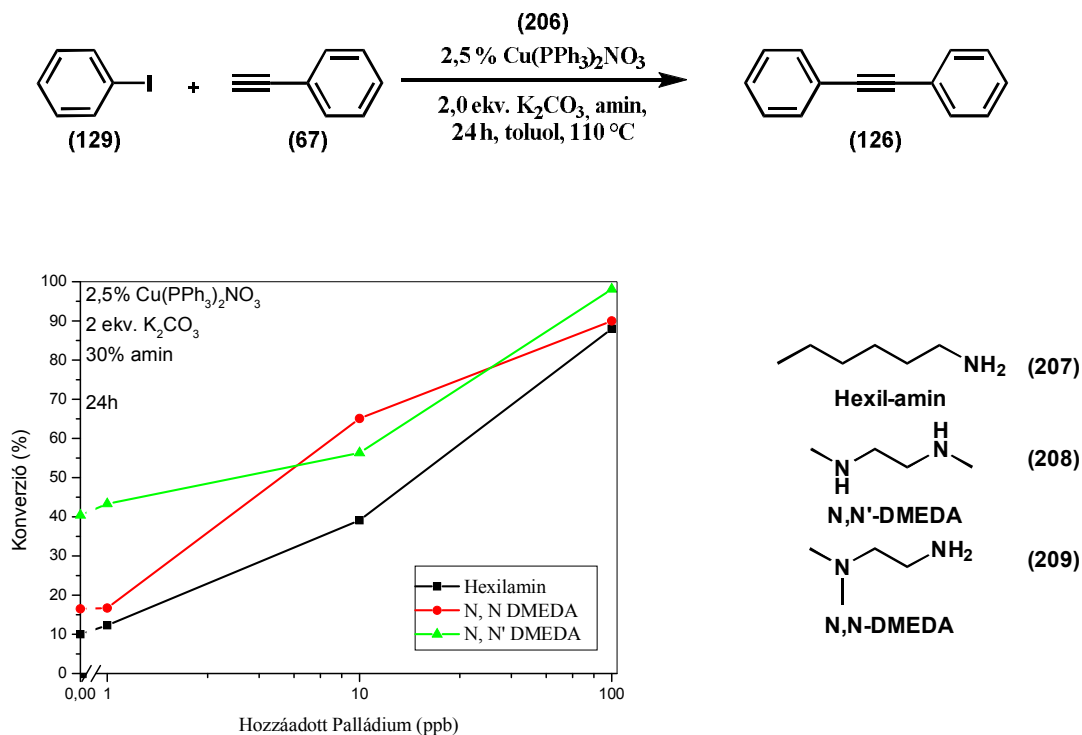
A Sonogashira reakciót általában szerves bázis jelenlétében végzik. Annak eldöntésére, hogy a hozzáadott palládium milyen hatással van az általánosan bevett eljárásokhoz jobban hasonlító reakcióra, a fenti kísérletsorozatot 30 % hexilamin (**207**) jelenlétében is elvégeztük. A szerves bázis hozzáadása elsősorban a bisz(trifenilfoszfán) komplex teljesítményét érintette, az amin jelenlétében 1 ppb nemesfém jelenléte mellett több mint hatszoros, 10 ppb hozzáadásakor pedig négyszeres konverziónövekedést tapasztalunk az aminmentes körülményekhez képest. A Cu(phen)(PPh₃)₂NO₃ komplex kisebb érzékenysége kézenfekvőnek tűnik, hiszen a fenantrolin már önmagában szerves bázis. Ahogy 78. ábra mutatja, amin jelenlétében is különösen érzékeny a reakció a nemesfém jelenlétére.



78. ábra A palládium hatása amin jelenlétében

A Bolm és munkatársai által közölt eredmények⁹⁵ azt mutatták, hogy a diaminok kétfogú ligandumként segíthetnek a réz-acetilid polimer egységekre bontásában (49. ábra). Ennek nyomában mi is kíváncsiak voltunk az aminok hatására a vizsgált Sonogashira kapcsolásban. Az előzőekben használt hexilamin (**207**) mellett kipróbáltuk a német kutatók által alkalmazott N, N' DMEDA-t (**208**), illetve egy szintén kétfogú, de vegyes primer-tercier amint is, az N, N'-DMEDA-t (**209**) (79. ábra).

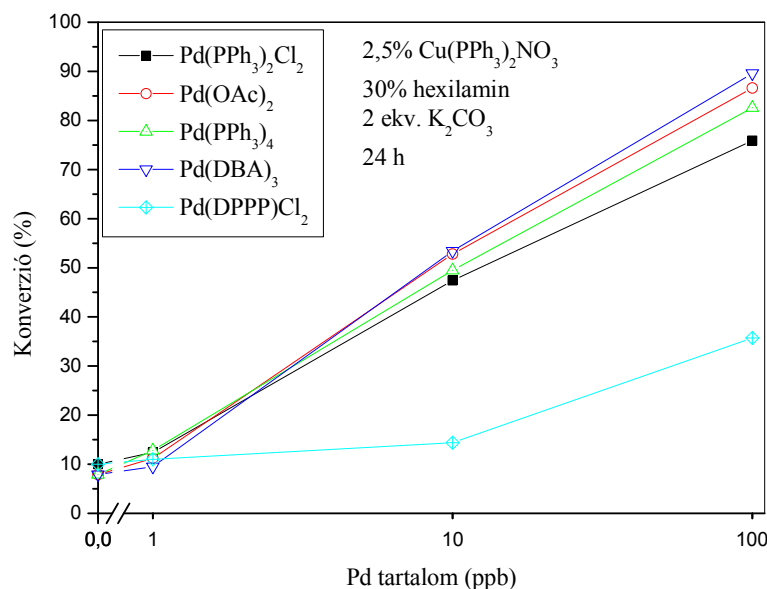
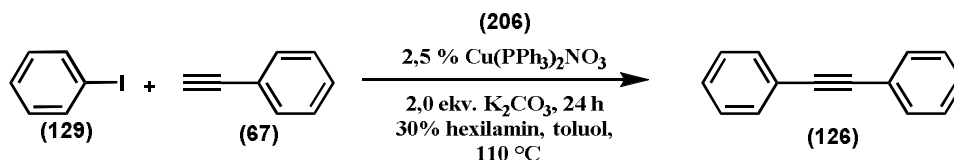
Jól látható, hogy valóban a két szekunder aminocsoportot tartalmazó amin (**208**) jelenlétében kapunk magasabb konverziót (40 %), amennyiben nem adunk katalizátorként palládiumot a reakcióba. Ennek többféle oka is lehet. Az egyik valószínűleg fontos szerepet játszó tényező, hogy a fentiek szerint a jó komplexáló hatás miatt a réz-acetilid „polimert” a N, N'-DMEDA kisebb egységekre bontja (ld. 49. ábra). Kézenfekvő tényező lehet a különböző rendű aminok különböző bázicitása. Arról sem szabad azonban megfeledkezni, hogy jó komplexáló ágensként a diamin akár jelentős mennyiségű Pd-t tartalmazhat. Ez utóbbi feltételezésre enged következtetni az is, hogy a különböző bázisok a nagyobb palládiummennyiség jelenlétében már hasonló konverzióértékeket adnak a mérés körülmények között.



79. ábra A különböző szerves bázisok hatása

2. 1. 1. 4. Különböző Pd komplexek hatása a Sonogashira reakcióra

Annak meghatározására, hogy a palládium forrása milyen hatással van a reakció kimenetelére, különböző palládiumsókat illetve komplexeket adtunk a rendszerhez, 1-100 ppb mennyiségben. Azt az elsőre talán meglepő képet kaptuk, hogy a bevitt palládiumkomplex anyagi minősége nem befolyásolja a reakció kimenetelét, 1 ppb $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, vagy Pd_2dba_3 hozzáadásakor a konverzió értéke 1-5, 10 ppb palládium hozzáadásakor ~40, 100 ppb nemesfémkomplex hozzáadásakor kb. 80 %-kal nő a 24 óra alatt (80. ábra).



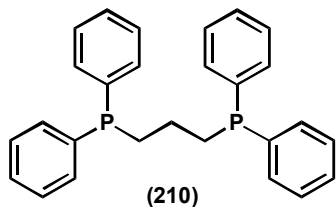
80. ábra Különböző palládiumkomplexek hatása

Ha figyelembe vesszük, hogy általánosságban a ligandum és a palládiumforrás különbözősége milyen mértékben lehet hatással a palládiumkatalizált reakciókra, akkor meglepő, hogy a különböző palládiumforrások nem viselkednek különböző módon a reakcióban, annak ellenére, hogy komplexált és nem komplexált, ionos és elemi állapotú fém is van köztük. A magyarázathoz figyelembe kell vennünk, hogy a Pd koncentrációja jelentősen alacsonyabb a rézkomplexénél. A jelenlévő $\text{Cu(PPh}_3)_2\text{NO}_3$ ligandumdisszociációjából származó foszfán komplexál, míg a réz redukálni tudja a palládiumot. Röviden fogalmazva ezekben az esetekben a nagy koncentrációbeli különbség miatt ugyanazt az aktív katalizátort kapjuk, függetlenül a fém forrásától.

A fentiekben láthattuk, hogy a nagy trifenilfoszfán-jelenlét miatt az első négy palládiumforrás esetében nem volt jelentős különbség a bevitt komplexek hatása között. Azonban ha a reakcióban nem egyfogú, hanem kétfogú ligandumot alkalmazunk, az entrópikus hatások miatt az alkalmazott komplex eredeti tulajdonságai jobban érvényesülnek. Az elmélet próbájaképp bisz(difenilfoszfáno)propán **(210)** PdCl_2 komplexét vittük be a rendszerbe. A 80. ábra azt mutatja, hogy a többi Pd komplexhez képest kisebb változást

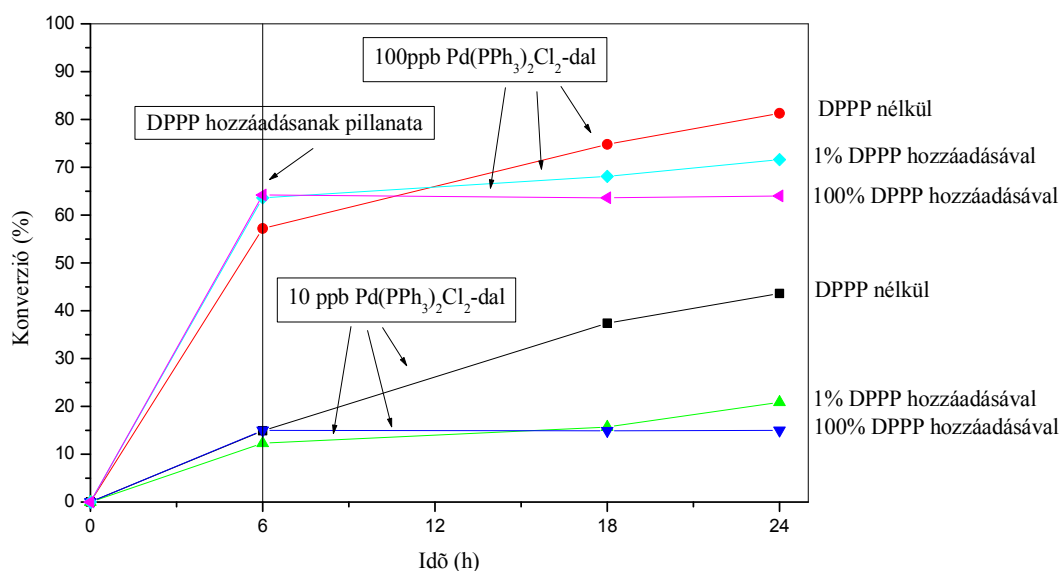
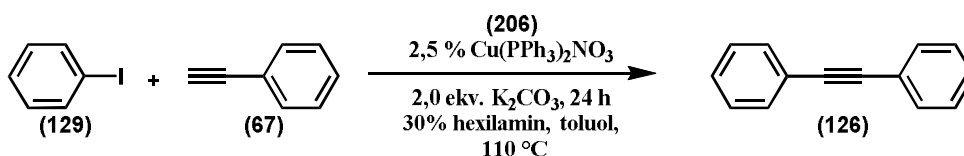
tapasztalunk az eredetileg hozzáadott nemesfém nem tartalmazó rendszerhez képest. Ennek oka lehet, hogy a koordinációs szférából távozni nehezebben tudó DPPP (**210**) miatt a palládium kevésbé aktív, mivel a szubsztrátok számára kevésbé hozzáférhető.

2. 1. 1. 5. Kioltási kísérletek DPPP-vel



81. ábra DPPP

Amennyiben a hozzáadott palládiumtartalmú rendszereket vizsgáljuk, azok közül a legkevésbé a DPPP komplex az aktív. Kézenfekvő kérdés tehát, hogy az 1,3-(bis(diphenylphosphino)propán (**210**), (81. ábra) alkalmas-e a jelenlévő palládiumtartalom katalizáló hatásának dezaktiválására. A kérdés eldöntésére 6 párhuzamos kísérletet folytattunk. Három-három reakcióhoz a reakció elindításakor 10 illetve 100 ppb palládiumot adtunk, majd 6 órán át a korábbiakban alkalmazott reakciókörülmények között, 110 °C –on kevertettük (82. ábra).



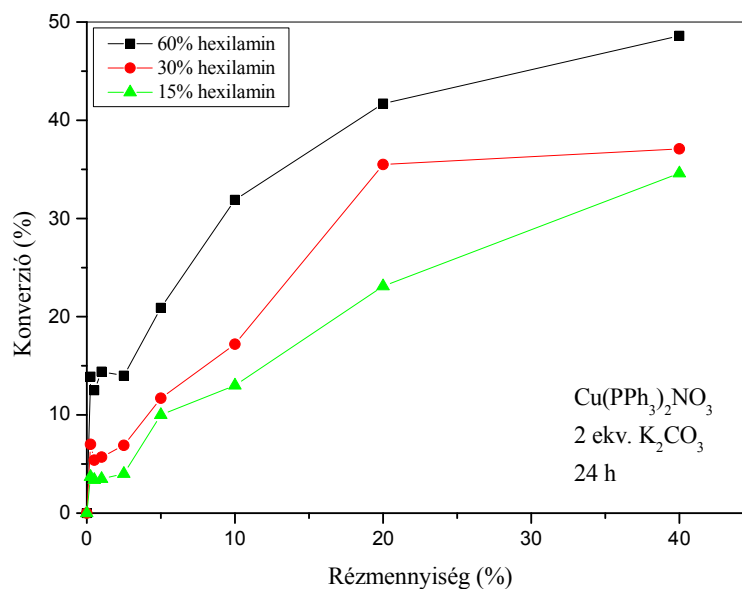
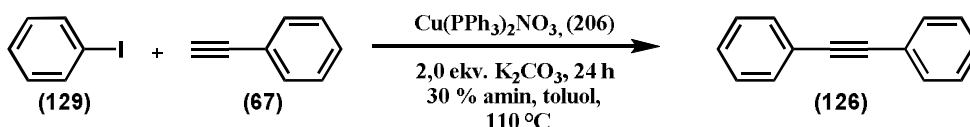
82. ábra Kioltási kísérlet DPPP-vel

A két csoport 1-1 tagjához ekkor 0,01 illetve 1 ekvivalens DPPP-t (**210**) adtunk a reagensekhez képest. A 100 % kétfogú ligandum hozzáadásakor a konverzió sem a magasabb, sem az alacsonyabb palládiumtartalom mellett nem nőtt tovább. Amennyiben 1% DPPP-t

adtunk a reakcióelegyhez, mindkét esetben jelentős visszaesést tapasztalunk a reakciórátában. A fenti kísérletsorozat nem szolgáltat egyértelmű bizonyítékot, de iránymutatást adhat afelé, hogy a rendszerben a palládium katalizálja a szén-szén kötés létrejöttét, ugyanis a hozzáadott DPPP komplexet képez a palládiummal és megakadályozza annak működését. A valószínűleg ugyanebben a Pd koncentráció tartományban működő reakciót a GC-mintákban (ld. 1. 3. 2. 4. 3. fejezet) hasonló kétfogú foszfánvegyülettel tudták megállítani.⁹⁰

2. 1. 1. 6 A réz mennyiségének hatása különböző amintartalom mellett

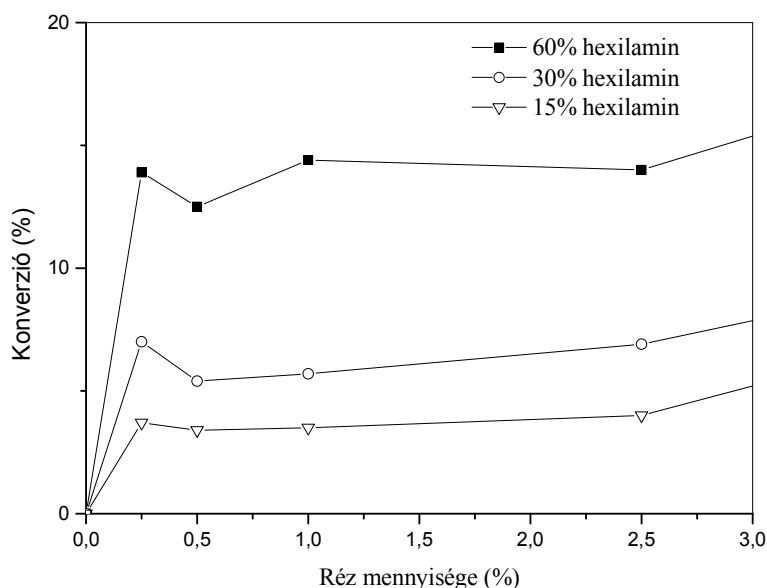
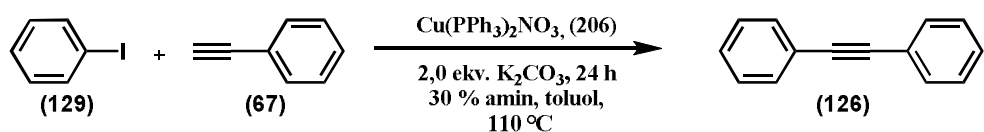
Egy felettébb érdekes jelenséget tapasztalunk, amennyiben arra vagyunk kíváncsiak, hogy a réz és amin mennyiségétől hogyan függ a reakció kimenetele. Széles skálán vizsgálva az eredményeket nem tapasztalunk meglepetést (83. ábra). Több réz hozzáadása javítja a konverziót, egészen a viszonylag magas értékekig (40%), ahol már oldhatósági problémák lépnek fel.



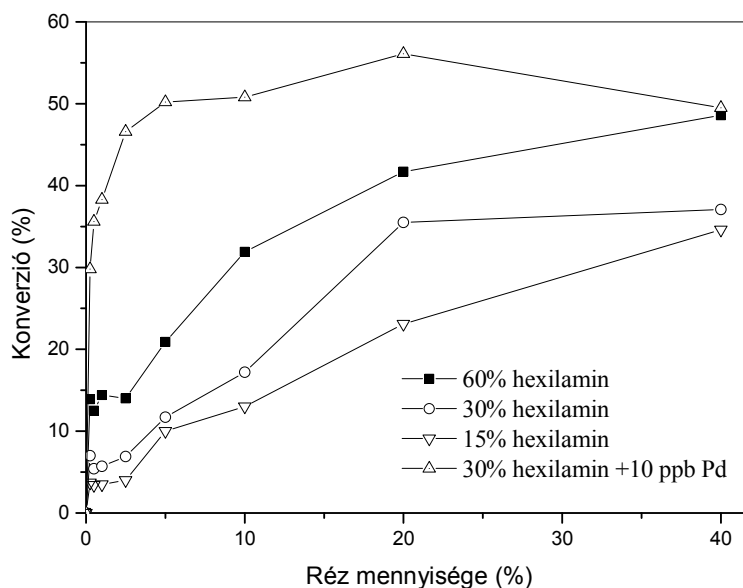
83. ábra Rézmennyiség vizsgálata 0-40%-ig

Ezen a skálán nézve nem tehetünk különbséget aközött, hogy ez amiatt van-e, hogy több réz jobban katalizálja a folyamatot, vagy a nagymennyiségű komplexszel több Pd szennyezőt viszünk be. Azonban ha közelebbről vizsgáljuk a görbét (84. ábra), egy meglepő

jelenséget tapasztalhatunk. A szerves bázis arányától függetlenül az alacsony tartományokban a konverzió független a réz mennyiségétől. Meglepő lenne ez a jelenség, ha a réz egyedül katalizálná a folyamatot, hiszen a több-jobb elvnek kellene érvényesülnie. Meg kell tehát vizsgálnunk, hogy mi okozza ezt a platót a görbén. Mivel tapasztalataink szerint eddig legnagyobb befolyással mindig a nemesfém bevitele jelentette a legnagyobb hatást a rendszerre, a fenti görbét megvizsgáltuk palládium jelenlétében is. Arra az eredményre jutottunk, hogy a görbe alakja palládium jelenléte nélkül az alacsony tartományokban ugyanazt a telítésbe hajló alakot adja, mint 10 ppb palládiummal a teljes vizsgált tartományon (85. ábra). Ezek az eredmények hozzásegítenek minket ahhoz, hogy mélyebben megértsük a reakció működésének alapjait.



84. ábra A rézfűgés-görbe első szakasza



85. ábra Réz hatása a reakciókra palládium jelenlétében

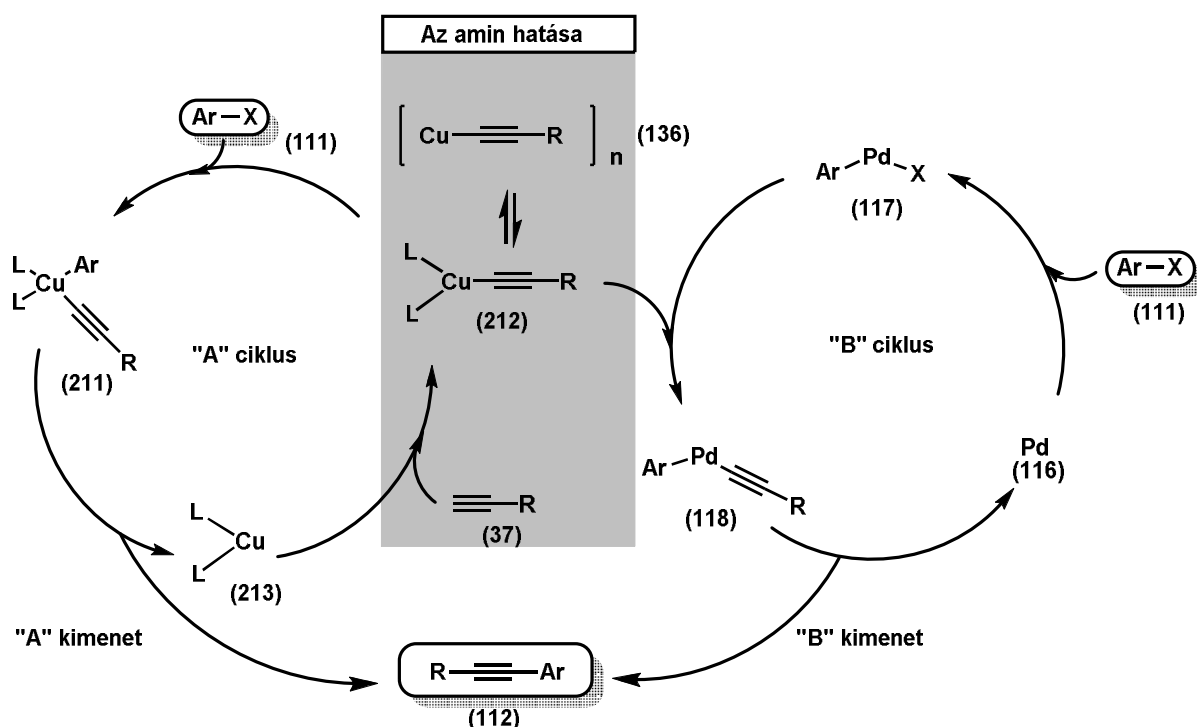
2. 1. 1. 7. Következtetések a mechanizmussal kapcsolatban

A fent részletezett jelenséget a legegyszerűbben úgy érthetjük meg, ha egy ábrán ábrázoljuk a két lehetséges mechanizmust, a tisztán rézkatalizált Sonogashira reakcióét illetve a hagyományos Pd/Cu katalizált reakcióét (86. ábra). Azt, hogy az amin miért van hatással a plató (84. ábra) magasságára az ábra központi részéből láthatjuk. A több amin azonos körülmények között több „monomer” réz-acetilidet (**212**) szolgáltat a reakcióhoz. Mivel a reakció egyensúlyi és az alacsony tartományokban jelentős a fenilacetilén-felesleg, ezért a több réz elvileg több monomert is kellene szolgáltatson amellet, hogy a szén-szén kötést is nagyobb mennyiségű rézkatalizátor tudja elvégezni. Ennek jelentősen ellentmond a tapasztalt plató jelensége.

A platót azonban könnyen megmagyarázhatjuk, amennyiben a palládiumciklusra is figyelemmel vagyunk. Megtehetjük ezt az ICP-MS mérések alapján kimutatott 2 ppb Pd jelenléte miatt. Mivel a palládium (**116**) nagyon kis mennyiségben van csak jelen a reakcióban, ezért a sebességmeghatározó a „B” ciklus lefutása lehet. Az amin ezt mind a fent tárgyalt hatásokkal, mind az oxidatív addukt stabilizálásával elősegítheti. Hiába teszünk több rezet tehát a rendszerbe, amíg a rézzel bevitt palládium mennyisége nem válik összemérhetővé az többi forrásból származó szennyezővel, addig nem kezd el emelkedni a konverzió. Ugyanemiatt a jelenség miatt hajlik telítésbe a rézmennyiséggel a konverzió a magasabb tartományokban, csak hogy itt a több palládiumkatalizátor már nagyobb

menyiségű réz-acetiliddet is át tud alakítani időegység alatt, így a plató magasabb értékeknél van, a „palládiummentes” 0,25 % helyett 5 % -nál.

A kísérletsorozat eredményeit összegezve arra a következtetésre jutottunk, hogy a vizsgált standard körülmények között nem beszélhetünk rézkatalizált Sonogashira reakcióról, hiszen ha van is egy rézkatalizált szén-szén kötés kialakulásával járó út, a nemesfém még az elérhető legtisztább körülmények között is olyan arányban van jelen, hogy a termékmolekulák szinte mindegyikét a palládium adja.

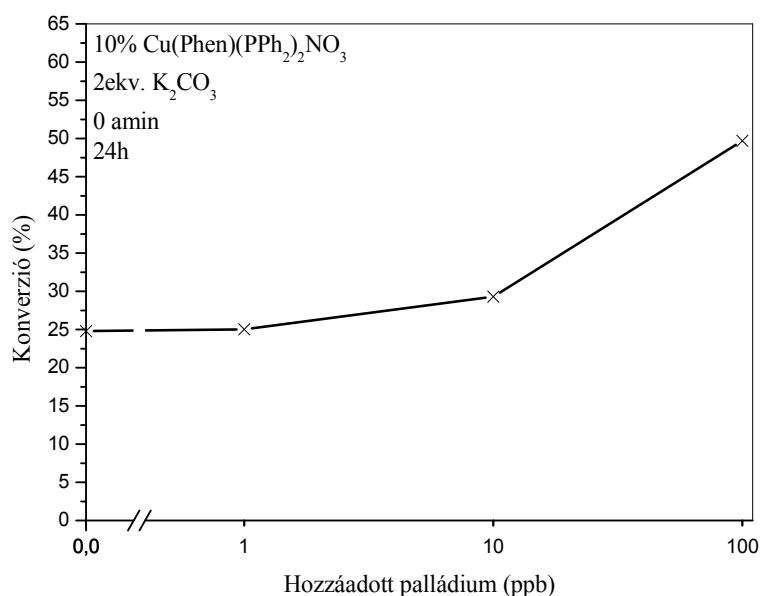
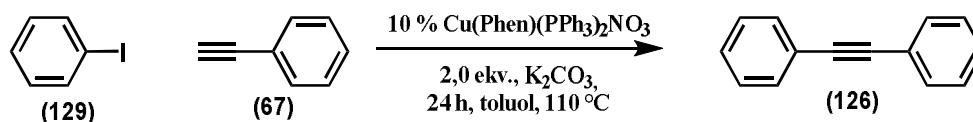


86. ábra A Sonogashira reakció mechanizmusa

2. 1. 1. 8. Érdekes kísérletek

2. 1. 1. 8. 1. Palládium hatása a Venkataraman-féle rendszerre

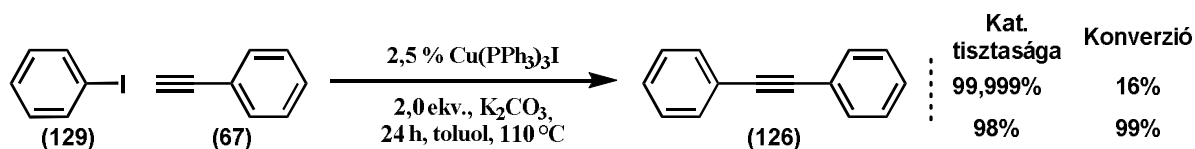
Egy érdekes kísérlet az eredeti Venkataraman által publikált rendszer⁹⁴ palládiumérzékenységének vizsgálata. A magas rézmennyiség (10 %) miatt az átalakulás az alacsonyabb ppb tartományokban nem, csak ~10 ppb palládium felett kezd el igazán érzékeny lenni. Ezt a viselkedést, amellett, hogy a fenantrolin bázisként és kétfogó ligandumként is szerepet játszhat, magyarázhatjuk az eredetileg a rézkomplexből bevitt nagyobb palládiummennyiséggel is.



87. ábra Hozzáadott palládium hatása a Venkataraman-féle rendszerre

2. 1. 1. 8. 2. A szennyezők egyéb lehetséges forrásai

A fenti kiemelkedő érzékenység felveti annak a gondolatát, hogy vajon más hasonló rendszerekben milyen különbséget okozhatnak „tisztasági” kérdések. Foszfánkomplexet készítettünk egy olyan réz(I)-jodidból, melyet a kutatócsoportban gyakran használtak Sonogashira reakcióhoz így feltehetően a legnagyobb esélye volt szennyeződni a palládiummal. Azt tapasztaltuk, hogy az egyébként „palládiummentes” körülmények között a 98 % eredeti tisztaságú rézkomplex teljes konverziót produkált. Ezzel szemben az „5 9”-es tisztaságú réz(I) jodidból készült komplex csupán 16 %-ot ért el.



88. ábra Különböző tisztaságú rézkomplexek

Egy talán még érdekesebb kísérlet, ami az eszközök tisztaságára vonatkozik. Egy az általános elveknek megfelelően tisztított (vízzel, detergenssel, majd acetonnal) keverőbotot

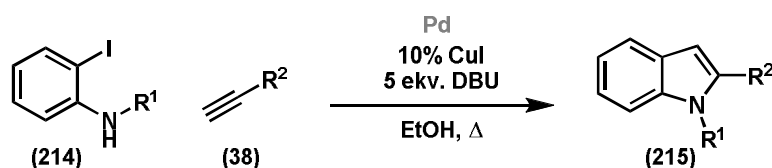
alkalmaztunk hexilamin jelenlétében „palládiummentes” körülmények között. A keverőbotot korábban palládiumos kapcsolásokban használták. Az új, illetve királyvízben áztatott keverőbotok esetén a 24 órás konverzió 8 és 10 % között van. Ebben az esetben egy nap után közel teljes, 96 %-os konverziót kaptunk.

2. 1. 1. 9. Végkövetkeztetések

A szerves preparatív laboratóriumi környezetben gyakran elhanyagoljuk a szennyezők jelenlétének fontosságát, még ritkábban fordul meg a fejünkben, hogy ezeknek az anyagoknak pozitív hatása lehet a konverzióra. Kísérleteink világosan rámutattak, hogy ezeknek az elhanyagolásoknak súlyos negatív következményei lehetnek a reakció reprodukálhatóságára nézve. Eredményeink különösen azok számára tanúságosak, akik az eddigi bevett gyakorlat során használt nemesfémeket igyekeznek kihagyni, azt másra cserélni.¹³⁰

2. 1. 2. Sonogashira kapcsolás alkalmazása extrém alacsony katalizátor-mennyiséggel

A mi figyelmeztetésünk hatására figyelték meg kínai kutatók, hogy az általuk kifejlesztett Sonogashira kapcsolás – ciklizációs dominó reakcióban a katalizátor szerepét a palládium játssza.¹³¹ Cikkükben felhívják a figyelmet arra, hogy a módszerük ugyan jól alkalmazható C2 szubsztituált indolok **(215)** előállítására, azonban a reakcióhoz a megfelelő szennyezőprofíllal rendelkező katalizátort kell használni, illetve mintegy 100 ppb palládiumot kell külső forrásból hozzáadni. (89. ábra)



89. ábra Indolok egy-üst szintézise alacsony Pd tartalommal

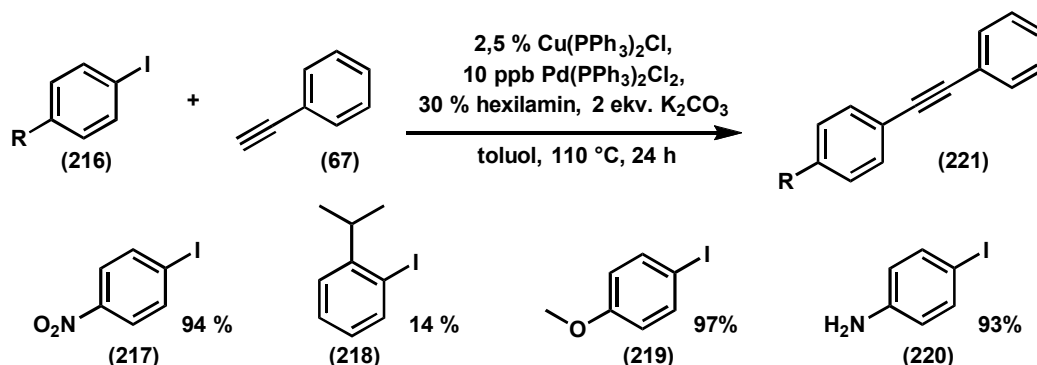
Szintén láttak fantáziát eredményeinkben azok a kutatók, akik ródiumot a keverőbabára leválasztva folytattak katalízist szerves reakcióban.¹³²

¹³⁰ Tolnai, G. L.; Gonda, Z.; Novák, Z. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11822.

¹³¹ Wang, R.; Mo, S.; Lu, Y.; Shen, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 713

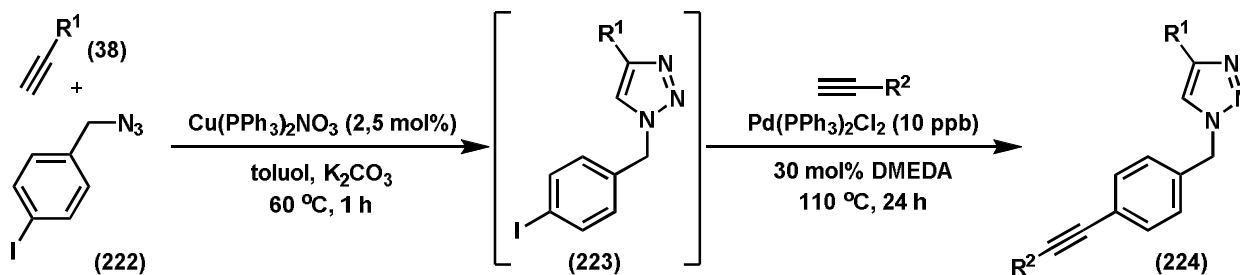
¹³² Vollmer, C.; Schröder, M.; Thomann, Y.; Thomann, R.; Janiak, C. *Appl. Catal. A*: **2012**, *425–426*, 178.

Szintetikus vegyészként természetesen kíváncsiak voltunk a saját módszerünk kiterjesztheségére. Néhány szubsztrátra megvizsgáltuk, hogy 10 ppb palládiumtartalom mellett mekkora a 24 órás konverziót (90. ábra). Úgy találtuk, hogy sztérikus hatásokat ((218) esetében) leszámítva a reakció alkalmazása – legalábbis a GC kísérletek szintjén – a modellvegyületeken túl ((217), (219), (220)) is alkalmazható diaril-acetilének ((221) előállítására.



90. ábra Sonogashira reakció 10 ppb Pd-mal

Egy, szintén a csoporton belül született egy-üst megoldás rézkatalizált alkin ((38) -azid ((222) cikloaddíciós reakciók lejátszódása után ad palládiumot a reakcióhoz, így változatos policiklusos alkineket ((224) lehetett létrehozni igen alacsony nemesfémjelenlét mellett (91. ábra).¹³³



91. ábra Egy-üst eljárás CuAAC, Sonogashira reakcióra

2. 1. 2. 1. Xanthopappin A előállítása

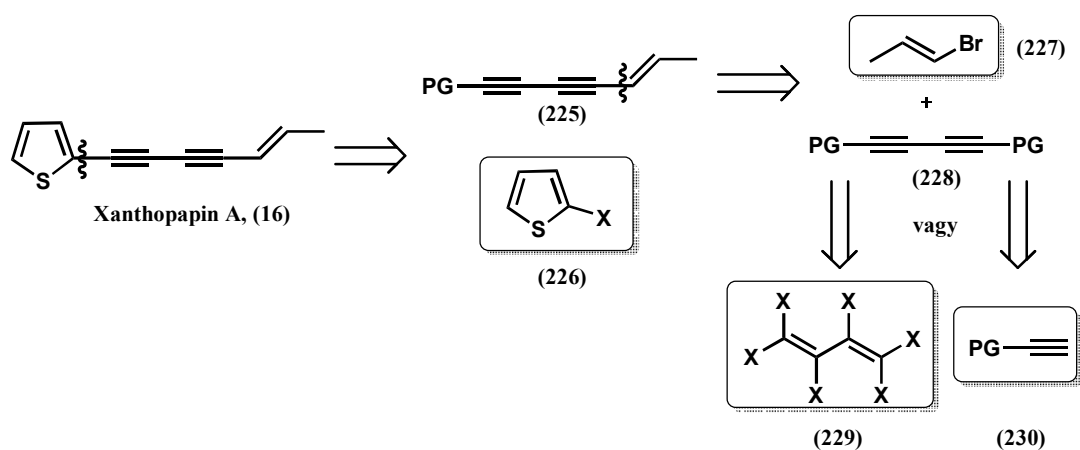
Egy megismert mechanizmus igazi eredménye, ha belőle valódi szintetikus módszer születik. Egy szintetikus módszer igazi próbája, ha nemcsak modellvegyületek körében, hanem totálszintézisben is megállja a helyét. Ezen gondolatmeneten elindulva igyekeztünk mi is előállítani – az irodalomban először – a címben szereplő vegyületet. Az extrém alacsony

¹³³ Cox, V.; Balogh, Á; Gonda Zs.; Novák Z. publikálatlan eredmények

palládiummennyiség alkalmazása magában foglalja a „rézkatalizált” Sonogashira reakció előnyeit a klasszikus módszer robusztusságával.

2. 1. 2. 1. 1. Xanthopappin A retrosztintetikus analízise

Mivel a szakirodalomban ezidáig nem található példa a Xanthopappinok szintézisére, elvégezzük a vegyület elméleti felbontását a szintetikus gyakorlatban használható egységekre (92. ábra). A célmolekula **(16)** szintonokra való felbontásakor több utat is figyelembe vehetünk. Az élő környezetben az irodalmi analógiák alapján²⁴ valószínűleg egy hosszú acetilénláncból keletkezik a molekula, melyre H₂S addíciónálódik, így alakul ki a tiofénygyűrű. Egy ilyen „biomimetikus” útvonal azonban szelektivitási problémák miatt nehezen volna kivitelezhető. Szétválaszthatjuk azonban a molekulát egy tiofénygyűrűre **(226)** és egy telítetlen, 7 szénatomot tartalmazó láncre **(225)**.

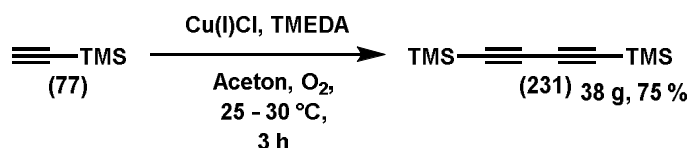


92. ábra Xanthopappin A retrosztintézise

A nukleofil alikinilezés a tiofénygyűrű és a hét szénatomot tartalmazó telítetlen lánc között több előnyt is magában hordoz. Részben a megfelelő eljárás kifejlesztésével a C7 lánc **(225)** hasznos lehet a többi Xanthopappin (11. ábra) totálszintézisében, részben pedig az elektrondús tiofénváz és illékony/instabil telítetlen lánc kapcsolása megfelelő kihívást jelent egy Sonogashira reakcióhoz. Szintén Sonogashira elven bonthatjuk szét a másik enin részletet, a kereskedelmi forgalomban kapható 1-brómprop-1-énhez **(227)** és egy butadiin szintézisekvivalenshez **(228)** jutva. A két darab hármass kötést tartalmazó molekulát **(228)** terminális acetilének **(230)** homokapcsolásával, vagy perhalogénezett vegyületek **(229)** eliminációval állíthatjuk elő.

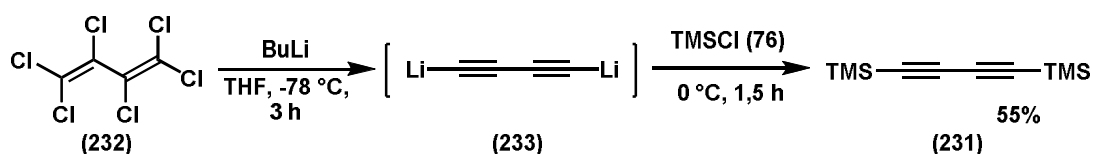
2. 1. 2. 1. 2. A hét szénatomos telítetlen lánc előállítása

A retroszintézis alapján a butadiin (**228**) több módon is előállítható. Mivel a molekula a szintézislánc egy korai eleme, igyekeztünk nagyobb tételben való előállítására egy megfelelő módszert találni. Mivel a későbbi szelektív védőcsoport eltávolításra TMS csoport esetén találtunk irodalmi példát,¹³⁴ így ilyen védőcsoporttal kívántuk ellátni a molekulát. Első módszerként Glaser típusú homokapcsolással kívántuk előállítani a terméket (**231**).¹³⁵ Rézkatalizátor segítségével oxigén atmoszféra alatt 0,5 mól TMS acetilént (**77**) dimerizálva jó termeléssel (75%) kaptuk a butadiint (93. ábra, (**231**)). A katalizátorkomplexet TMEDA komplexáló ágens segítségével frissen állítottuk elő, ennek oldatát adtuk az elegyhez. Az exoterm reakció, és az átáramló oxigén miatti párolgáshő veszteség miatt a reakcióelegy hőmérséklete időnként pillanatszerűen változott, ugyanakkor a katalizátor aktivitásának megőrzése érdekében a hőmérsékletet 25 és 30 °C között kellett tartani. Ezt leginkább az oxigénáram folyamatos szabályozásával értük el. A kivitelezés nehézségeit ugyanakkor kárpótolta a feldolgozás egyszerűsége. Ammóniás, majd savas extrakcióval ugyanis csak a katalizátort kell eltávolítani és átkristályosítás nélkül is GC illetve NMR szerint tiszta anyagot (**231**) kaptunk.



93. ábra Glaser homokapcsolás

A bisz(trimetilszilil)butadiin (**231**) eliminációs eljárással való előállítása ennek éppen az ellenkezője.¹³⁴ Az olcsó ipari alapanyagként beszerezhető hexaklórbutadiint (**232**) butil-lítium oldatába kell csepegtetni, és a keletkező lítiumsót (**233**) TMS-kloriddal (**76**) reagáltatni (94. ábra). A termékelegy bepárlásával azonban egy fekete, olajos keverékhez jutottunk, amelyet átkristályosítással, majd szublimációval, majd újbóli átkristályosítással kellett tisztítani.

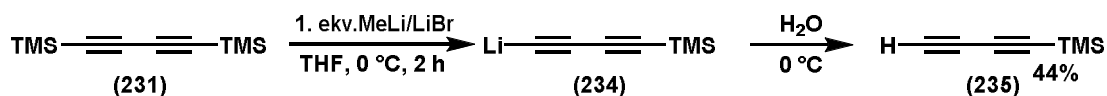


94. ábra Butadiin előállítása eliminációval

¹³⁴ Hoheisel, T. N.; Frauenrath, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4525.

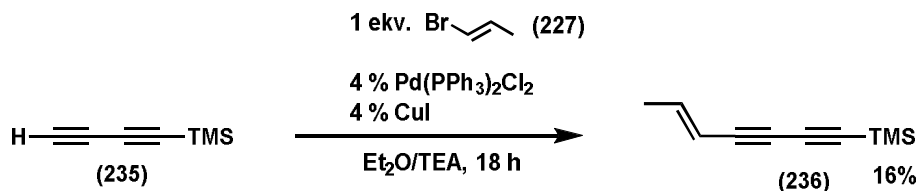
¹³⁵ Jones G. E.; Kendrick D. A.; Holmes, A., B. *Org. Synth.*, **1993**, *Coll. Vol. 8*, 63; **1987**, 65, 52.

A TMS védőcsoportot azért választottuk a butadiin részlet védelmére, mert az irodalomban úgy találtuk,¹³⁴ hogy metil-lítium/lítium-bromid komplex segítségével a vegyület szelektíven lítium-(TMS-butadiin)-né **(234)** alakítható. Kísérleteink során azonban azt tapasztaltuk, hogy ha 1 ekvivalens fémorganikus reagensnél többet alkalmaztunk, akkor jelentősen csökken a kitermelés, 1 ekvivalens fémorganikus reagensnél kaptuk a legjobb eredményt. (95. ábra). A termék **(235)** mellett általában ~20 % kiindulási anyag maradt vissza. A legmagasabb hozamokat meglehetősen híg oldatokban, hűtés mellett értük el. 75 mmol kiindulási anyag esetén a termék vákuumdesztillációval jól tisztítható volt, így 4,0 g terméket **(235)** nyerünk (44 %). A mono szililvédett butadiin nagyon illékony, a desztilláló kondenzátorát jeges vízzel kell hűteni a megfelelő hozamhoz, mivel a hőmérsékletet nem vihattuk sokkal szobahőmérséklet fölé. Sajnálatos módon a termék szobahőmérsékleten percek alatt bomlásnak indul, de fénytől védve, -18 °C-on argon atmoszféra alatt hetekig eltárolható.



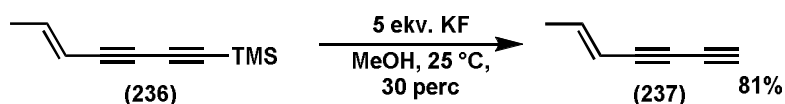
A telítetlen szénlánc szintézisének egyik gyengesége a Sonogashira reakció brómpropénnel **(227)**. Mindkét kapcsolópartner **((235)** és **(227))** igen bomlékony, a brómpropént az előírás szerint rézforgácson, fénytől védve, hűtőszekrényben kell tárolni. A kapcsolási reakció folyamán tehát erőltetett körülmények alkalmazása elsődlegesen a kiindulási anyagok bomlásához vezetne. Az irodalomban leírt procedúrát követve,¹³⁶ és az ott leírt körülmények módosításával sem sikerült magas hozamokat elérnünk (96. ábra). A kapott termék **(236)** már +4 °C-on is eltartható.

71



96. ábra Sonogashira reakció brómpropénnel

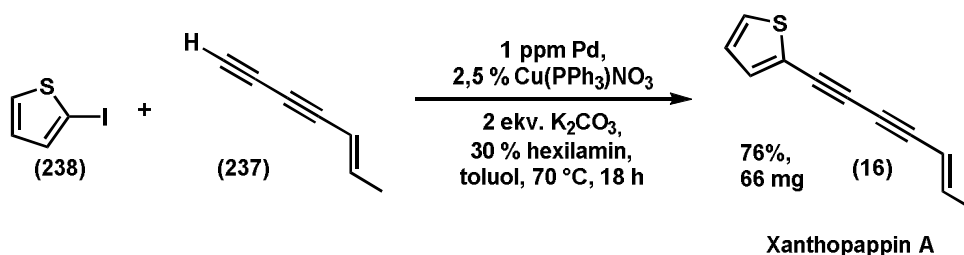
Habár az így létrehozott C7 lánc (236) védőcsoportjának eltávolítására szintén találunk irodalmi példát.¹³⁶ Ahhoz, hogy valóban kívánt termékhez jussunk módosítani az eredeti eljárásban leírt reakciókörülményeket. Legeredményesebbnek a kálium-fluorid alkalmazását találtuk metanolos oldatban. Az irodalmi leírásban olvashatóakkal ellentétben a megemelt hőmérséklet valószínűsíthetően a termék (237) bomlásához vezetett, ezért szobahőmérsékleten végeztük a hasítást (97. ábra). A deszililezési reakcióban 81 %-os termeléssel sikerült izolálni a kívánt 7 szénatomos, többszörösen telítetlen molekulát (237).



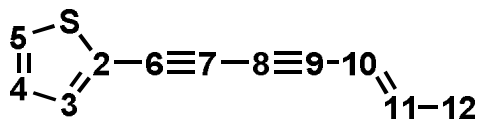
97. ábra Deszililezés

2. 1. 2. 1. 3. Kapcsolási reakció kivitelezése alacsony palládiumtartalom mellett

Kezünkben a terminális acetilénnel (237) végre befejezhettük a Xanthopappin A (16) totálszintézisét. A kiindulási anyagok (2-jódtiofén (238) és C7 acetilén (237)) illékonyasága, hő és fényérzékenysége miatt a reakció hőmérsékeltét alacsonyabbra vettük, mint a korábbi kísérletek során alkalmazott 110 °C. Örömmel tapasztaltuk, hogy a termék (16) már 1 ppm palládium hozzáadásával is keletkezik. A főterméket oszlopkromatográfiával elválasztva a maradék nyomnyi jódtioféntől az eredetivel egyező spektrumú³³ anyagot kaptunk (98. ábra, 1. táblázat). Az előállított mennyiség az eredetileg izolált anyag mennyiségének több mint kétszerese.



98. ábra A Xanthopappin A szintézise



	Pozíció	¹ H		¹³ C		
		referencia	mért	ref.	mért	mért dept
1	2			122,4	122,7	
2	3	7,29 (dd, 3,7, 1,1 Hz)	7,31	133,9	134,3	134,0
3	4	6,96 (dd 5,1, 3,8 Hz)	6,97 (dd, 5,0, 3,8 Hz)	127,1	127,4	127,1
4	5	7,27	7,29	128,4	128,7	128,4
5	6			73,5	73,8	
6	7			78,3	78,6	
7	8			72,2	72,5	
8	9			82,9	83,3	
9	10	5,61 (dq, 15,8, 1,8 Hz)	5,62 (dd, 15,8, 1,6 Hz),	109,9	110,2	109,8
10	11	6,35 (dq, 15,8, 1,8 Hz)	6,37 (dq, 13,8, 6,9 Hz)	143,9	144,4	144,0
11	12			18,9	19,3	19,0

1. táblázat A természetes és mesterséges Xanthopappin A spektruma

2. 1. 2. 1. 4. Összegzés

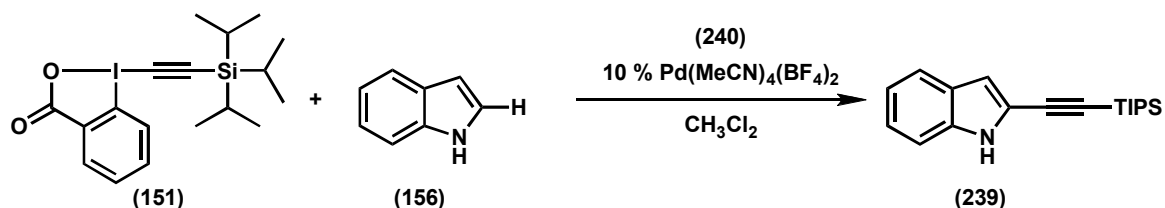
A „rézmentes” Sonogashira reakció mechanizmusának vizsgálatok nyert tapasztalatokat egy eddig tiszta formában elő nem állított vegyület, a Xanthopappin A (**16**) szintézisében használtuk fel. A hét szénatomos szénlánc előállításához az acetilének sokszínű alkalmazási lehetőségein keresztül vezetett az út. Demonstrálva a palládium hatékonyságát a Sonogashira reakcióban a totálszintézis kulcslépését 1 ppm katalizátor hozzáadásával végeztük, jó termeléssel izolálva a célvegyületet. Az alacsony hozzáadott palládiummennyiséggel végzett reakció megbízhatónak bizonyult totálszintézis kulcslépésében, ugyanakkor rendelkezik a „palládiummentes” Sonogashira reakció előnyeivel is.

2. 2. Indolvázaz vegyületek közvetlen alkinilezése

Doktori munkámat megelőzően szakirodalomban nem volt ismert olyan széleskörűen alkalmazható módszerre, amelyben az indol pirrolgyűrűjén elhelyezkedő két proton közül a kevésbé reaktív cserélhető le alkinilcsoportra. Célul tűztük ki tehát egy olyan eljárás kifejlesztését, melyben valódi C2 szelektivitással, nagy funkcióscsoport-toleranciával válnak alkinilezhetővé az indolvázaz vegyületeket.

2. 2. 1 Az Indol vázának C2 szelektív közvetlen alkinilezése Pd katalizátor segítségével

Az indol hipervalens jódvegyülettel történő alkinilezésének vizsgálata során született az a felfedezés, hogy amennyiben az arany helyett palládiumot alkalmaztunk katalizátorként, úgy – habár alacsony konverzióval, de – C2 szelektíven alkinilezett indolt **(239)** kapunk (99. ábra). Az indol nitrogénjén elhelyezkedő hidrogén után a második legsavasabb proton a C2 széné, ezt leginkább CO₂ és lítium-bázisok együttes alkalmazásával szokták aktiválni.¹³⁷ Az indol elektrofilekkel leginkább a 3-as helyzetben reagál.



99. ábra Indol C2 alkinilezése

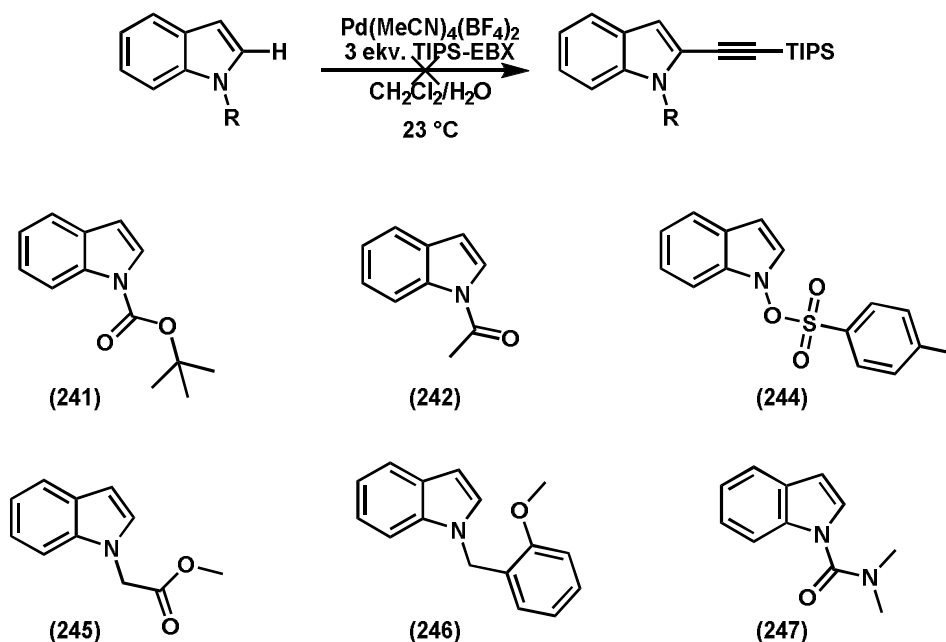
Igyekeztünk olyan körülményeket találni, melyben indolszármazékok palládium katalizátor segítségével, TIPS-EBX **(151)** alkalmazásával C2 szelektíven alkinilezhetőek.

2. 2. 2. Irányító csoportok alkalmazásának hatása az átalakítás kimenetelére

Feltételezve, hogy a reakció gyorsabb és tisztább lesz irányító csoportok jelenlétében, kísérleteket végeztünk olyan N-szubsztituált indolszármazékokkal, mely a C2 szénatom közelében átmenetifém komplexálására alkalmas koordináló csoporttal rendelkeznek (100. ábra). Diklórmetán oldószerben, Pd(MeCN)₄(BF₄)₂ **(240)** katalizátor alkalmazásával a

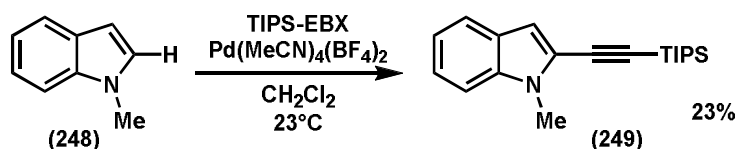
¹³⁷ Katritzky, A. R.; Akutagawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6808.

legegyszerűbb szerkezetű N-acetil **(242)** és N-terc-butoxikarbonilezett **(241)** származékok csupán bomlástermékeket adtak. A tozil- **(244)** és karbamid-származék **(247)** hasonlóképpen nem szolgáltatott terméket. Ezen molekulák hasonlósága, hogy a C2 szénatomon az elektronok sűrűsége az irányítócsoport elektronikus tulajdonságai miatt alacsony, amely jelentősen lecsökkentheti annak az esélyét, hogy a C2 szénatomról nukleofil támadás induljon. Emiatt olyan származékokat kerestünk, melynél erős elektronvonzó hatással nem kell számolni. Sajnálatos módon azonban az ecetsavszármazék **(245)**, és a metoxibenzilezett indol **(246)** esetében sem tudtunk kimutatni kapcsolt terméket.



100. ábra A szelektivitás befolyásolása irányítócsoportokkal

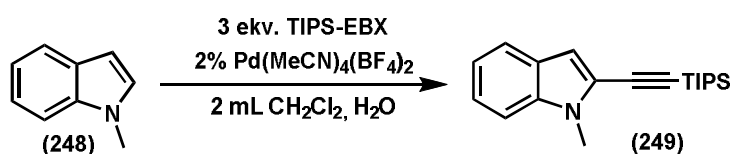
Figyelmünket ezért az egyszerű N-metil indol **(248)** felé fordítottuk, mely az első próbálkozásra ígéretesnek számító 23 %-os konverziót szolgáltatta.



2. 2. 3. Az oldószer hatása az alkinilezésre

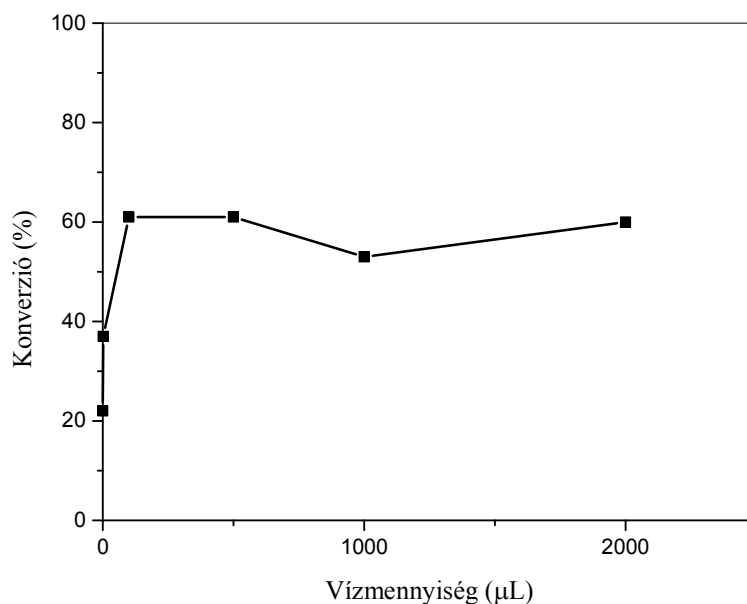
A korai vizsgálatok során, az adalékanyagokat és oldószereket vizsgálva úgy találtuk, hogy a reakció kimenetelére a jelenlévő kis mennyiségű víz erős befolyással van. Ennek tisztázására kísérleteket folytattunk a víztartalommal. A vízmentes körülményekhez képest már nyomnyi mennyiségű víz is előnyös hatással van a végeredményre, már 1,8 μL víz

hozzáadásakor – itt még egy folyadékfázis van jelen¹³⁸ – másfélszeres növekedést értünk el a hasznos konverzióban (101. ábra). A vízmennyiség 100 µL felett már nem befolyásolja a reakció végeredményét, efelett minden esetben kb. 60 % terméket kapunk. A víz szerepére ezidáig pontos magyarázatot adni nem tudtunk. Befolyásolhatja azonban átmeneti komplexek stabilizálását, vagy a deprotonálásnál játszhat szerepet az indol (**248**) és a bázis közötti protonátadászerként. A hasznos konverzióra gyakorolt pozitív hatás mindenesetre még a két folyadékfázis kialakulása előtt jelentkezik.



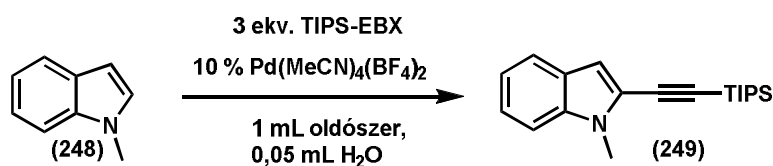
Szám	víztartalom (µL)	GC termelés (%)
1	0 (vízmentes DCM)	22
2	1,8	37
3	100	61
4	500	61
5	1000	53
6	2000	60

¹³⁸ a víz oldhatósága DCM-ben 1,98 g/kg víz. ld: Rossberg, M.; Lendle, W.; Pfeleiderer, G.; Tögel, A.; Torkelson, T. R.; Beutel, K. K. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2000.



101. ábra A víz hatása a reakcióra

A fenti eredményekből kiindulva megpróbáltunk ideális oldószert keresni (2. táblázat). Egyszerű apróitikus oldószerekben (Et₂O, THF, toluol, EtOAc) közepes termelést kaptunk (1-4 bejegyzés). Az acetonitril ha nem is erősen, de ekkora feleslegben már számottevő mértékben képes lehet koordinálódni a katalizátorhoz, ez lehet oka az alacsonyabb kitermelésnek (5. bejegyzés). Dimetilformamid (6. bejegyzés) mérsékelt hozamot eredményezett, azonban dimetilszulfid (7. bejegyzés) esetén nem volt termék az elegyben. Alkoholokban alacsonyabb hozamot ért el a reakció (8-10 bejegyzés). Legjobbnak az összehasonlításban a diklórmetán bizonyult.



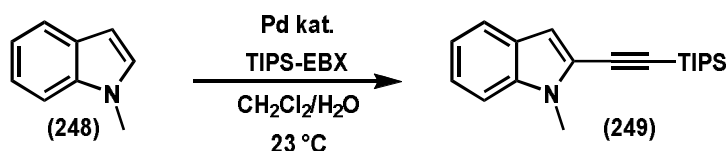
Szám	Oldószer	Izolált termelés (%)
1	Et ₂ O	47
2	THF	50
3	Toluol	48
4	Etil-acetát	44
5	Acetonitril	16
6	DMF	37
7	DMSO	0
8	Izopropanol	32
9	EtOH	6

10	MeOH	10
11	hexán	nyomokban
12	DCM	50

2. táblázat Oldószerek vizsgálata

2. 2. 4. A megfelelő katalizátor kiválasztása

A kezdeti sikerekből kiindulva jelentős eredményeket vártunk a megfelelő palládiumforrás kiválasztásától (3. táblázat). Katalizátor nélkül a reakció nem játszódik le, egyedül a TIPS-EBX (151) lassú bomlását tapasztalhatjuk. Ugyanez a helyzet a keresztkapcsolási reakciókban hagyományosan alkalmazott $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ komplexszel is (2. bejegyzés). Biztatóbb eredményekre jutunk, ha egyszerű ionos formában visszük be a palládiumot (3. táblázat, 4.-8. bejegyzés). A PdCl_2 esetén a konverzió erős katalizátormennyiség-függését mutattuk ki (5. és 6. bejegyzés) Igen hatékonynak bizonyult a Pd_2dba_3 komplex. A palládiumkatalízisnél minden alkalommal felvetődhet a nanorészecskék szerepe, ezt ennél a Pd forrásnál különösképpen figyelembe kell venni: orosz kutatók nemrégiben kimutatták, hogy a klasszikus módon készített, vagy kereskedelmi forgalomban kapható Pd_2dba_3 akár 40 % nanorészecskét is tartalmazhat!¹³⁹ Azt is érdemes megjegyezni, hogy a Pd(0) és Pd(II) komplexek hasonló aktivitása valószínűleg a feleslegben lévő oxidálószer miatt lehet hasonló, a jódegyület képes lehet oxidálni az elemi állapotú fémét. Foszfánligandumok hozzáadásával bizonyítottuk, hogy a koordinációs szférában jelenlévő csoportok zavarják a reakció eredményességét (10.-11. bejegyzés). További gyengén koordinálódó ligandumokat tartalmazó komplexek ($\text{Pd}(\text{allil})(\text{cod})\text{BF}_4$, $\text{Pd}(\text{allil})\text{Cl}$ dimer, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$) szintén jó eredményeket produkáltak (12-14. bejegyzés). A vizsgáltak közül leghatékonyabb katalizátornak a $\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$ bizonyult, ennek oka az lehet, hogy ez a komplex nagyon gyenge komplexálásban tartja a fémét, és amellet, hogy jól oldódik DCM-ben az oldatformában is csak a könnyen disszociáló acetonitrilt és a rosszul koordinálódó tetrafluoroborát aniont tartalmazza. Mivel a komplex nagy mennyiségben könnyen előállítható, és levegőn is viszonylag sokáig eltartható, ezt a vegyületet választottuk a további kísérletekhez katalizátornak.



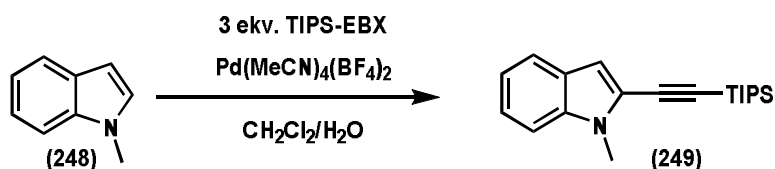
¹³⁹ Zalesskiy, S. S.; Ananikov, V. P. *Organometallics* **2012**, 31, 2302.

szám	mennyiség	Pd forrás	ligandum	GC termelés (%)
1	-	-	-	0
2	2%	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	-	0
3	10%	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	-	0
4	10%	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	34
5	2%	PdCl_2	-	22
6	10%	PdCl_2	-	40
7	10%	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	-	42
8	2%	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	-	44
9	2%	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	-	57
10	2%	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	DPPP	24
11	2%	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	XPhos	26
12	2%	$\text{Pd}(\text{allil})(\text{cod})\text{BF}_4$	-	44
13	2%	$\text{Pd}(\text{allil})\text{Cl}$ dimer	-	60
14	2%	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$	-	54
15	2%	$\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$	-	61

3. táblázat A palládiumforrás kiválasztása

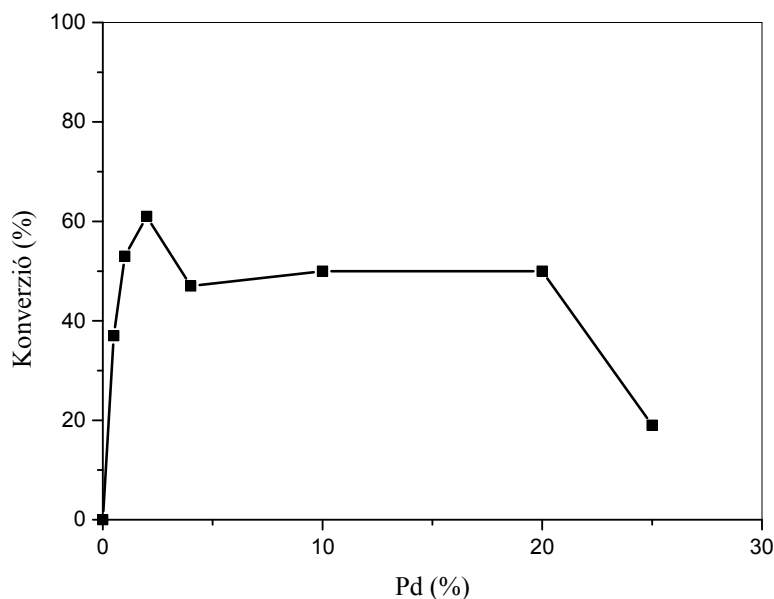
2. 2. 4. 1. Katalizátormennyiség hatása a reakcióra

A katalizátorok összehasonlításánál láthattuk, hogy a különböző mennyiségben hozzáadott katalizátorok a PdCl_2 esetén jelentős eltérést mutattak a konverzióban, ezért érdemesnek tartottuk megvizsgálni a legjobbnak talált $\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$ katalizátor mennyiségének hatását. A vizsgálat során egy optimumot tapasztaltunk a görbén 2 %-os maximum helynél. Ennek oka valószínűleg az, hogy a túl sok palládium olyan mértékben meggyorsítja az acetilén homokapcsolását, hogy a reagens **(151)** idő előtt elfogy a reakcióelegyből.



Szám	mennyiség	GC termelés
1	25%	19
2	10%	50
3	4%	47
4	2%	61

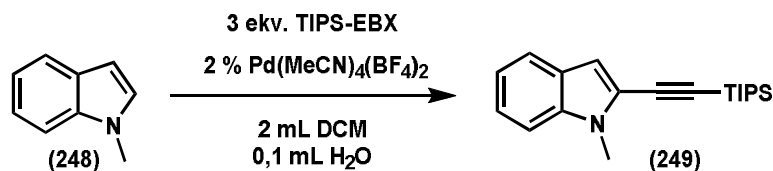
5	1	53
6	0,5	37



102. ábra A konverzió függése a Pd tartalomtól

2. 2. 5. Adalékanyagok hatása a reakció kimenetelére

A reakció hatékonyságának növelése érdekében számos adalékanyagot kipróbáltunk (4. táblázat). Szervetlen bázisok hozzáadásával a reagensből keletkező jódbenzoésavat kívántuk megkötni, azonban az alkalmazott szervetlen bázisok inkább a kiindulási anyagok bomlásához vezettek (2-5 bejegyzés). Savas adalékanyagokat gyakran alkalmaznak C-H funkcionális reakcióknál. A mi esetünkben a próbált anyagok nem bizonyultak hatékonynak. Gyengébb savak esetén nem tapasztaltunk nagy különbséget (6. bejegyzés), azonban magasabb H^+ koncentráció már hátrányosan hatott a reakcióra (7-8. bejegyzés), vélhetőleg a protonok a TIPS-EBX (**151**) karboxilcsoportjához koordinálódva a melléreakciókra (elsősorban a jódegyület bomlására butadiin keletkezése mellett) aktiválják azt. Mint a korábbiakban is, itt is arra az eredményre jutottunk, hogy a palládiumhoz koordinálni képes vegyületek megakadályozzák a termék képződését (9-11. bejegyzés). Felületaktív anyagok alkalmazása (13 és 14. bejegyzés), és tiszta oxigén atmoszféra (14. bejegyzés) sem hozott áttörő sikereket.



Szám	ekvivalens	Adalék	izolált termelés (%)
1	-	-	61
2	1	Na ₂ CO ₃	16
3	1	NaHCO ₃	17
4	1	Cs ₂ CO ₃	nyomokban
5	1	Cs ₂ HCO ₃ OPiv	nyomokban
6	1	PivOH	56
7	10	PivOH	14
8	5	TFA	nyomokban
9	0,1	TMEDA	0
10	0,1	DMEDA	0
11	1	Etilén-glikol	8
12	0,02	SDS	42
13	0,05	SDS	43
14	nagy felesleg	O ₂	56

4. táblázat Adalékanyagok

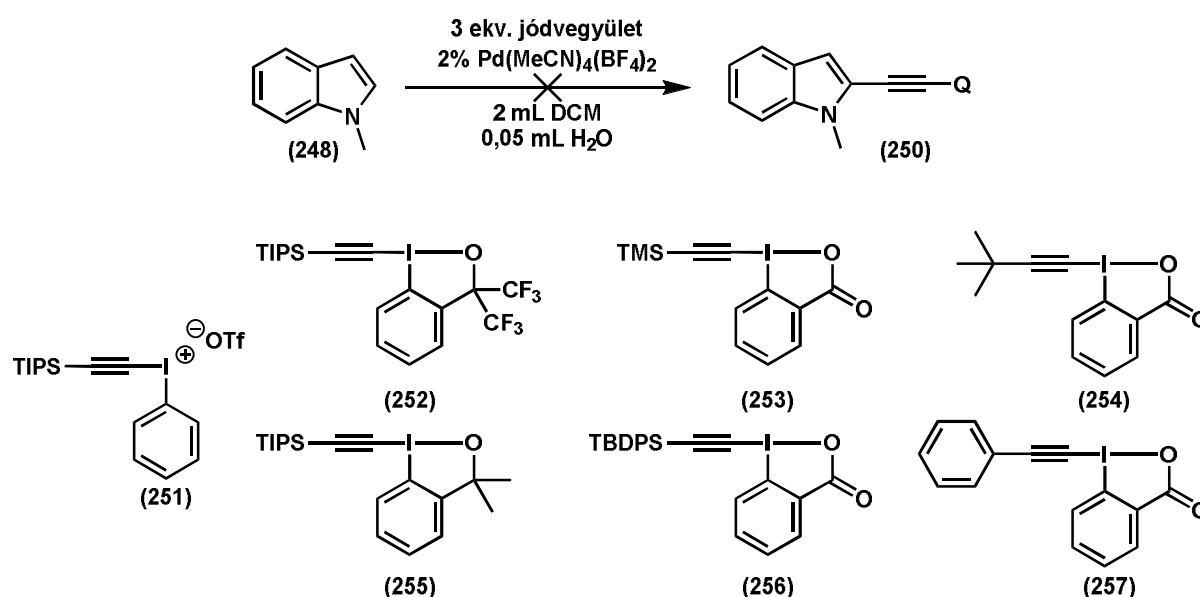
2. 2. 6. A hipervalens jódegyület

2. 2. 6. 1. A jódegyület anyagi minősége

A szakirodalomban számos alkiniljodónium vegyület létezik,¹⁴⁰ melyek elvben mind alkalmasak lehetnének a TIPS-EBX-hez hasonlóan sp-hibridállapotú szénatom átvitelére. Kísérleteink során azonban már kis eltérés az ideális szerkezettől is megakadályozta a reakció sikeres lefolyását (103. ábra). A fenil-etiniljodónium tozilát **(251)** palládium jelenlétében igen hevesen elbomlott. A benzjodoxolok **((252)** és **(255))** sav-bázis tulajdonságai jelentősen eltérnek a benzjodoxolonokétól, ez rendszerint markánsan különböző kémiai viselkedést is jelent, ami a mi esetünkben arra vezetett, hogy nem alkalmasak az indol alkinilezésére. Az aril- és alkil-etinilbenzjodoxolonok **((254)** és **(257))** nem rendelkeznek a TIPS-EBX-re jellemző jó oldhatósággal a DCM-es közegben, ez hátráltathatta a sikert. Nyomokban szolgáltatott csak terméket a TBDPS-EBX **(256)** illetve nem kaptunk terméket TMS-EBX **(253)** esetén. Utóbbi védőcsoportja viszonylag könnyen, még a reakció végbemenetele előtt

¹⁴⁰ Brand, J. P.; Gonzalez, D. F.; Nicolai, S.; Waser, J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 102.; González, D. F.; Nicolai, S.; Waser, J. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: **2001**.

lehasadhat, a kapott etinil-benzjodoxolon pedig -20 °C felett nem stabil.¹⁴¹ A stabilitás és reaktivitás közötti optimumot eszerint a TIPS-EBX (**151**) nyújtja.

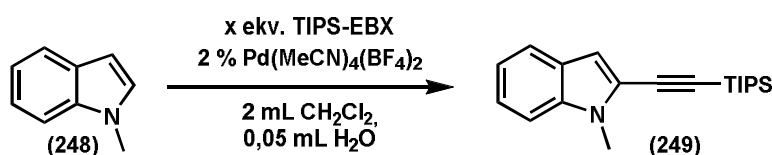


103. ábra Különböző jodóniumsók alkalmazása

2. 2. 6. 2. Lassú beadagolás és reagensfelesleg

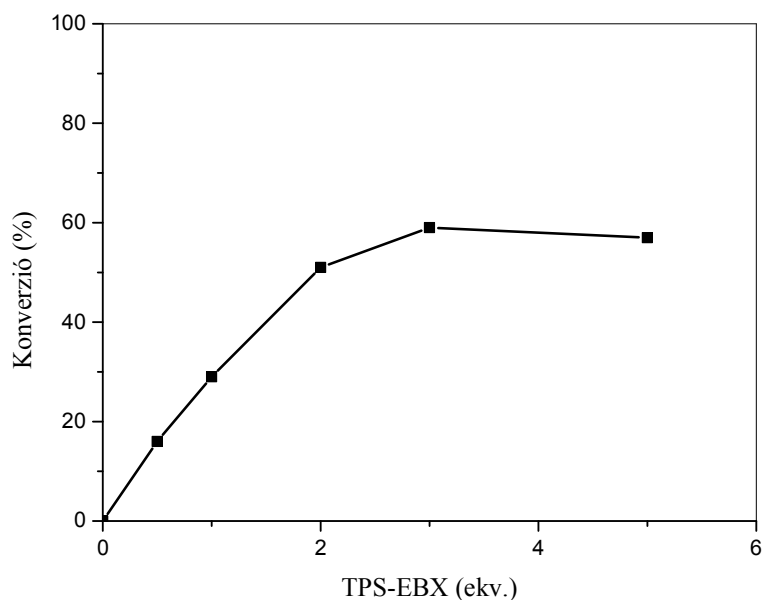
A reakcióelegy összetételét vizsgálva láthattuk, hogy az elsődleges nemkívánt melléktermék az acetilén homokapcsolásából származó bisz(triizopropilszilil)butadiin. Ennek fényében jelentős hatással lehet a reakcióra, amennyiben a TIPS-EBX-et lassan adagoljuk be, illetve a hozzáadott mennyiséget növeljük. Sajnálatos módon a legegyszerűbb megoldás a lassú beadagolás nem javítja a reakció hatékonyságát. Fecskendőpumpával lassan csepegtetve a reagens oldatát (~3 h) a kezdeti hozzáadagoláshoz képest alacsonyabb kitermeléshez jutunk, így csak 35 % alkinilezett terméket kaptunk. A kísérlet kudarcának valószínű oka, hogy az acetilén palládiumkatalizált reakciója saját magával alacsony koncentrációban relatíve gyorsabb a kívánt reakciónál.

A megfigyelés fényében szintén érdemes megvizsgálni a termelés függését a reagens mennyiségétől (104. ábra).



¹⁴¹ Fernández-González, D.; Brand, J. P.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9457.

Szám	ekvivalens TIPS EBX	GC termelés (%)
1	0	0
2	0,5	16
3	1	29
4	2	51
5	3	59
6	5	57

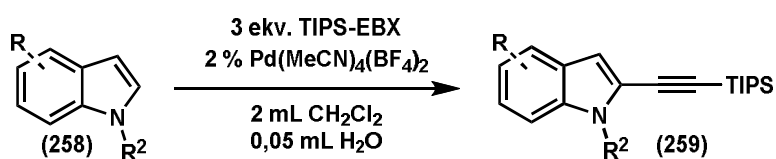


104. ábra A reagensfelesleg vizsgálata

A GC kitermelés emelkedik a jódvegyület **(151)** mennyiségének növelésével, de 3 ekvivalensen túl már nem nő a konverzió.

2. 2. 7. Kiterjeszthetőségi vizsgálat

A szintetikus kémia célja új molekulák előállítása, illetve olyan vegyülettárak létrehozása, melyekhez a korábban létező módszerekkel nem juthattunk hozzá. Kezünkben a kifejlesztett módszerrel mi is igyekeztünk megvizsgálni a szintetikus lépés hatékonyságát, ezért kiterjeszthetőségi vizsgálatnak vetettük alá. Különbözőképpen szubsztituált indolokat TIPS-EBX-szel **(151)** reagáltattunk, vizes-diklórometános közegben, 2 % $\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$ katalizátor alkalmazása mellett, 25 °C-on.



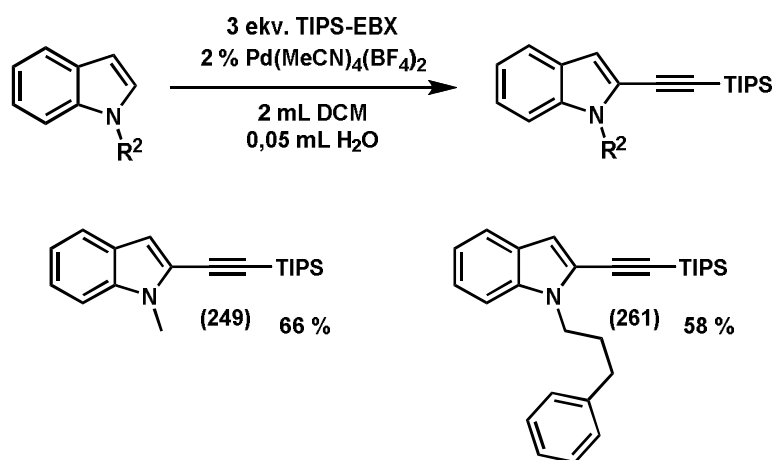
2. 2. 7. 1. A módszer korlátai

Már az első kísérleteink során szembesültünk azzal, hogy elektronszívó szubsztituensek az indolváz heteroatomján akadályozzák a reakció lefutását (2. 2. 2. fejezet).

Első gondolatra az indol C3 szénén elhelyezkedő szubsztituens elősegítheti a C2 szelektív reakciót. A valóság azonban az, hogy a kipróbált C3 -on csoportot tartalmazó indolok közül egyedül az N-metil-szkattol szolgáltatott nyomnyi terméket, amely azonban elválaszthatatlan volt a kiindulási anyagtól, a többi esetben csak a kiindulási anyagok bomlását, illetve az indol visszamaradását tapasztaltuk.

2. 2. 7. 2. N-metil és N-(3-fenilpropil)indol C2 szelektív alkinilezése

Az optimált körülmények vizsgálatát az N-metil szubsztituált és N-(3-fenilpropil)indol alkinilezésével kezdtük. Örömmel tapasztaltuk, hogy a kiterjeszthetőségi vizsgálat méretskáláján (0,5 mmol indolszármazékból kiindulva) az egyszerű N-metilindol (**248**) nem az optimálás során tapasztalt 59-61 % -os termelést, hanem valamelyest magasabbat, 66 % terméket (**249**) adott. Amennyiben jelentősen nem változik a védőcsoport elektronikus tulajdonsága, az nem befolyásolja nagymértékben a reakció kimenetelét (105. ábra).

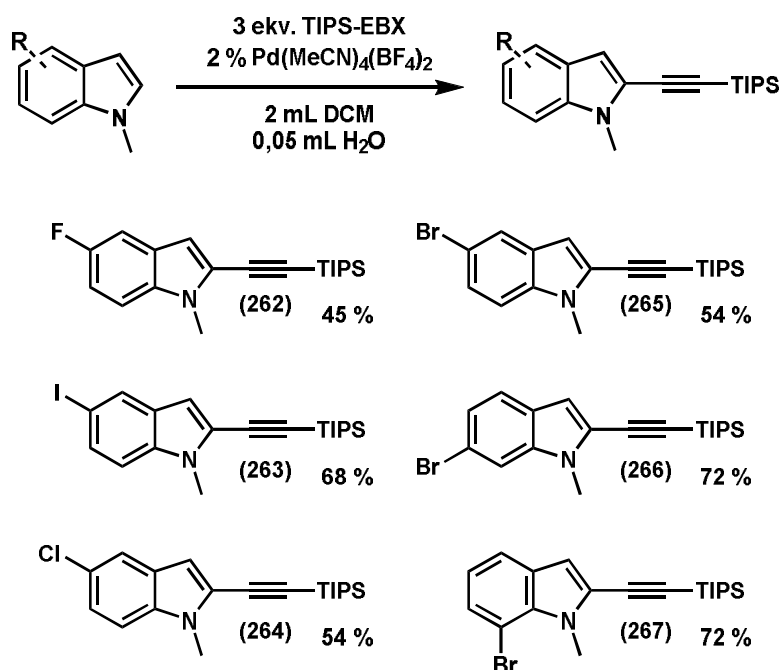


105. ábra A védőcsoport mérete

2. 2. 7. 3. Benzolgyűrűben szubsztituált N-metil indolok C2 szelektív alkinilezése

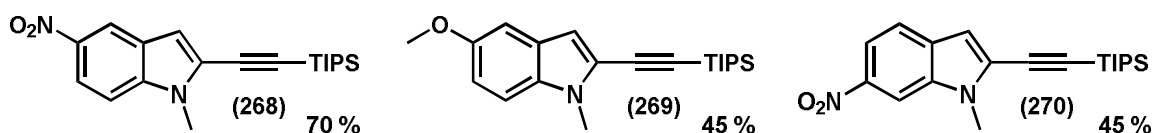
Kíváncsian próbáltuk ki a benzolgyűrűjén halogénszubsztituált indolokat (106. ábra), ugyanis ezek később széleskörűen alkalmazhatóak keresztkapcsolási reakciókban. Megelégedésünkre a módszer hatékonyan alkalmazható ezen anyagok esetében is. A közepes

és jó hozamokat produkált mind a különféle helyen bróm-szubsztituált ((265), (266), (267)) (második oszlop), mindpedig a fluor (262), jód (263), klór (264) származékok esetében is.



106. ábra A reakció alkalmazása indol-halogenidekre

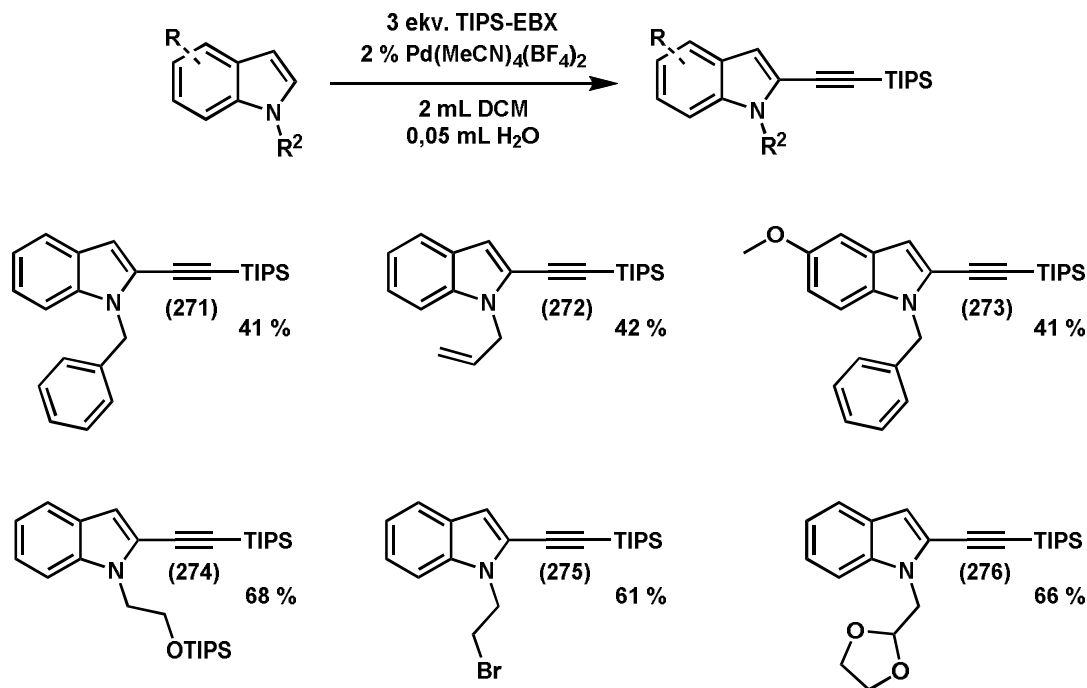
Különböző elektronikus tulajdonságú indolok esetén is a C2 alkinilezett termékhez jutottunk (107. ábra). Látható, hogy az 5-ös helyzetben elektronszívó csoporttal szubsztituált indol (268) jobban teljesít a másik kettőnél, vélhetőleg a mezomer szerkezetek miatt a C2 hidrogénatom savasságát ez az összeállítás növeli legjobban.



107. ábra Elektronikus hatások

2. 2. 7. 4. Különbözőképpen N helyettesített indolok C2 alkinilezése

A sokféleképpen N helyettesített indolok különösen hasznosak lehetnek totálszintézisekben, vagy biológiai érdekes struktúrák szintézisében. Benzil- és allil-indolok esetében is szelektíven csak a C2-n szubsztituált terméket ((271), (272), (274)) nyertük, habár közepes hozammal. Jól alkalmazható a módszer védett alkohol (274), alkil-halogenid (275), alkil-dioxolanil (276) csoportot tartalmazó vegyületek esetében. A három csoport illetve a belőlük levezethető alkohol és aldehid funkciós csoport széleskörűen felhasználható szerves szintézisben (108. ábra).

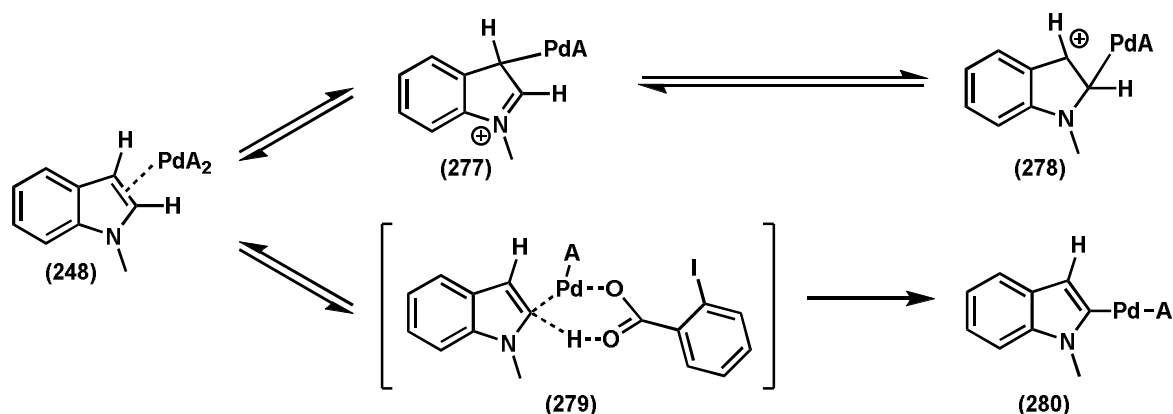


108. ábra Különböző N szubsztituensek hatása

2. 2. 8. Spekulatív mechanizmus

A mechanizmus vizsgálatánál kevés tényszerű adatot tudunk felsorakoztatni, azonban a további kutatások segítésére, illetve az eredmények átfogóbb megértése érdekében érdemes felállítanunk egy munkahipotézist. A palládiumkatalizált oxidatív kapcsolások esetében az első eldöntendő kérdés, hogy a palládium milyen oxidációs folyamatokban vesz részt. A hagyományos keresztkapcsolási reakciókban a palládium 0 és +2 oxidációs állapot között váltakozik a katalitikus ciklus folyamán. A mi esetünkben azonban az oxidatív eljárások során rendszerint feltételezett Pd(II)/Pd(IV) ciklust is figyelembe kell venni. Abból kiindulva, hogy a reakció levegőre nem érzékeny, illetve a katalizátor kiindulási oxidációs állapota nem befolyásolja jelentősen annak kimenetelét arra következtethetünk hogy esetünkben valószínűbb a magasabb oxidációs fokon történő katalízis. Szintén emellett szól a tény, hogy viszonylag magas hozammal jutottunk a benzolgyűrűjén halogénatommal szubsztituált indolok alkinilezett származékaihoz, holott egy Pd(0) ciklus jelenléte az aromás-halogén kötésbe való beékelődéssel más irányba vihetné volna a reakciót illetve meggátolhatta volna azt.

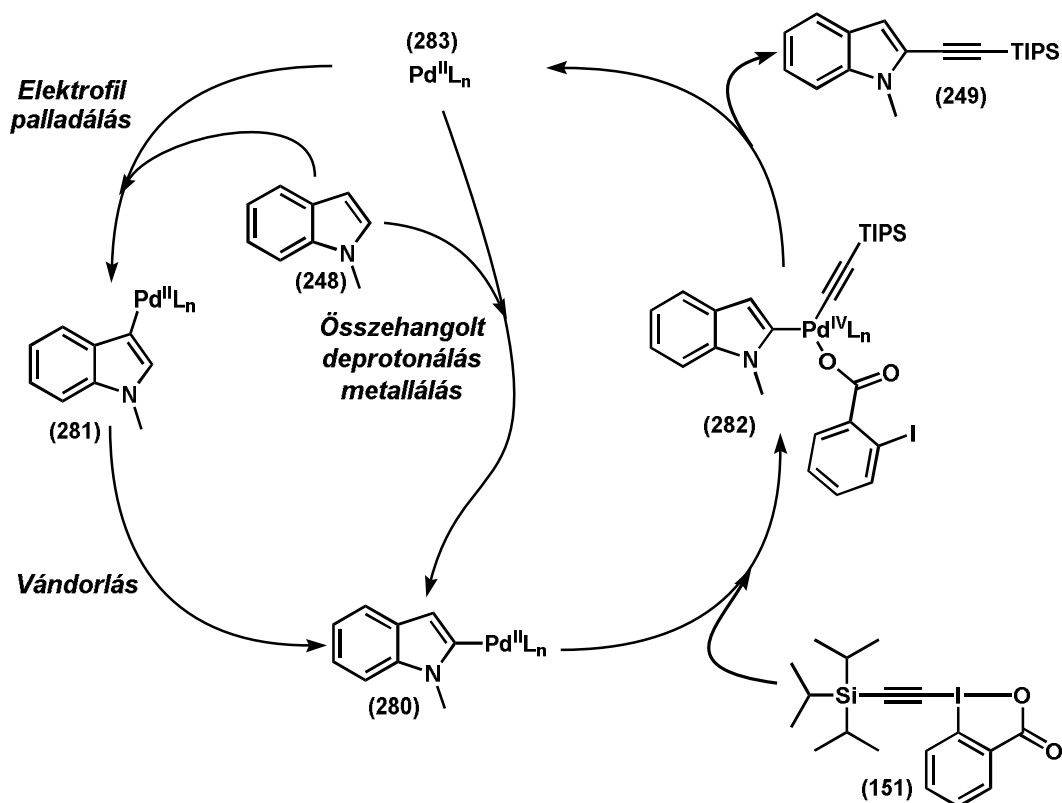
A katalitikus ciklus kezdeti lépése lehet egy elektrofil palladálás, a C3 pozícióba (**277**), melyet egy gyors vándorlás követ a C2 pozícióba (**278**). Egy másik lehetséges kiindulópont az összehangolt metallálás/deprotonálás, (**279**) átmeneti állapoton keresztül (109. ábra).¹⁴²



109. ábra CMD és karbopalladálás

Előbbi mechanizmusra utal, hogy a vizsgált C3 szubsztituált vegyületek legfeljebb nyomnyi mennyiségben szolgáltatottak terméket. Az utóbbi mechanizmus mellett szól az a tény, hogy a vizsgált rendszerben nem találtunk nyomnyi mennyiségű C3 alkinilezett indolszármazékot sem. Habár azt meg kell jegyezni, hogy az ebben az esetben gyakran alkalmazott karbonsavak vagy karboxilátok (elsősorban 2,2-dimetilpropánsav) hozzáadása nem segítette a reakciót, a CMD lépést a jodónium reagensből származó karboxilcsoport jelenléte is elősegítheti.

¹⁴² Potavathri, S.; Pereira, K. C.; Gorelsky, S. I.; Pike, A.; LeBris, A. P.; DeBoef, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14676.; Li, Y.; Wang, W.-H.; He, K.-H.; Shi, Z. *J. Organometallics* **2012**, *31*, 4397.

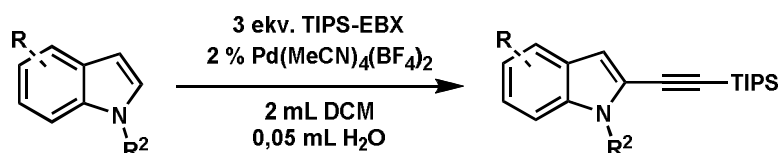


110. ábra Mechanizmus-javaslat

Bármelyik úton is jutunk a C2 palládiumvegyülethez **(280)** a következő lépés a TIPS-EBX oxidatív addíciója a komplexre, melyet nagyban elősegít az aril-jodid csoport jó távozókészsége. Az így kapott Pd(IV) komplexből **(282)** ezután redukatív eliminációval juthatunk a termékhez **(249)** (110. ábra).

2. 2. 9. Összefoglalás

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a szakirodalomban először sikerült kifejleszteni egy hatékony és szelektív eljárást indolvázak vegyületek közvetlen szelektív C2 alkinilezésére. Az alkalmazott katalizátor és reagens könnyen hozzáférhető, az eljárás robosztus, levegő és víz jelenlétében is hatékony. A módszer jó funkciós csoport toleranciával és kizárólagos C2 szelektivitással adja a szililvédett acetiléneket.¹⁴³



¹⁴³ Tolnai, G. L.; Ganss, S.; Brand, J. P.; Waser, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 112.; *Synfacts* **2013**, *9*, 0276.

3. Kísérleti rész

3. 1. 1. A palládium hatása a rézkatalizált Sonogashira reakcióra

3. 1. 1. 1. Általános bevezető

Amennyiben nem hívjuk fel külön a figyelmet, a kiindulási anyagok kereskedelmi forgalomból származnak, és nem estek át további tisztításon. Minden reakciót argon atmoszférában végeztünk.

Az anyagok és eszközök tisztasága

A kísérletekhez új eszközöket használtunk, beleértve az üvegeszközöket, keverőbabákat, szeptumokat. A kísérletsorozatot egy olyan laboratóriumban végeztük, ahol korábban nem alkalmaztak palládiumot.

Az eszközök használatát követően azokat detergenssel mosogattunk, majd legalább fél órán át frissen készített királyvízben áztattuk. Ezt kövözően desztillált vízzel és acetonnal mostuk, majd 110°C-os szárítószekrényben szárítottuk.

A felhasznált anyagok	Forgalmazó	tisztaság	megjegyzés
Jódbenzol	Alfa Aesar	98%	
Fenilacetilén	Alfa Aesar Sigma Aldrich	98% 98%	Az Alfa Aesar terméke rendre magasabb konverzióérékeket mutatott
Kálium-karbonát	Aldrich	Reagent Plus (99%)	
Hexilamin	Sigma Aldrich	98% 99,5%	nem fedeztünk fel különbséget
Toluol	Sigma Aldrich	vízmentes	
Réz(II)-nitrát	Alfa Aesar	99,999%	
Réz(I)-jodid	Aldrich	98%	Palládiumos kapcsolásokhoz használtuk korábban
Réz(I)-jodid	Aldrich	99,999%	

Amennyiben külön nem jelezzük, a palládiumot a következő toluolos oldatokból adtuk a reakcióelegyhez:

1,4 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ –ot oldottunk toluolban (10 mL). Ezt az oldatot neveztük “(1,4)”-nek, koncentrációja $0,2 \mu\text{mol}/\text{cm}^3$.

100 μl (1,4)-et 10 mL-re hígítottunk toluollal, ezt neveztük “(0,014)”-nek, koncentrációja $2 \text{ nm}/\text{cm}^3$.

Általános reakciókörülmények:

Egy száraz, teflonbevonatú keverőbabával ellátott, 10 mL-es csiszolatos kémcsőbe bisz(trifenilfoszfáno)réz(I)-nitrátot (0,0163 g, 0,025 mmol), kálium-karbonátot (0,276 g 2,00 mmol) mértünk be. A kémcsövet új gumiszeptummal zártuk le, majd evakuáltuk és argonnal töltöttük vissza 3 alkalommal. Fecskendővel toluolt mértünk az edénybe (2 mL). Ezután hexilamint (40 μl , 0,3 mmol), jódbenzolt (**129**) (112 μl , 1 mmol) és fenilacetilént (**67**) (110 μl , 1 mmol) mértünk be Hamilton fecskendővel. Végül a palládiumos oldatot Hamilton fecskendővel mértük be. A reakcióedényeket előfűtött alumínium blokkba helyeztük és 500/perces fordulatszámmal kevertettük.

A mért minták ugyanazt az eredményt adták, függetlenül attól, hogy melegen, vagy a reakcióelegyet lehűtve vettük-e. Belső standard használatával ugyanezekhez a konverzióértékekhez jutottunk.

Analitikai módszerek

Az olvadáspont adatokat egy Büchi 501-es készüléken mértük. A gázkromatográfiás méréseket egy HP5890-es készüléken végeztük mely egy s/s1-es injektorral volt szerelve szplit módban (1:50) 200°C -on. Az elválasztás egy Supelco SPB5 oszlopon (30 m x 0.25 mm oszlop $0.25 \mu\text{m}$ bevonattal) történt. Detektorként lángionizációs detektort használtunk 250°C -on.

A kombinált gázkromatográfiás-tömegspektrometriás méréseket egy Agilent gázkromatográf ($0,25 \mu\text{m}$ HP-5MS bevonatú, 30 m x 0,25 mm oszlop, He vivőgázzal) és egy Agilent 5973 alacsonyfelbontású tömegspektrométer (ionforrás: EI+, 70eV, 230°C ; interfész: 300°C) segítségével végeztük

3. 1. 1. 2. A rézkomplexek előállítása

3. 1. 1. 2. 1. Bisz(trifenilfoszfáno)réz(I)-nitrát

Egy visszafolyós hűtővel és keverőbabával ellátott gömblombikba metanolt (75 mL) töltöttünk és forrásig hevítettünk. A forrásban lévő metanolhoz trifenilfoszfánt (Sigma Aldrich, 12,6 g, 48,0 mmol) adtunk, majd addig kevertettük míg fel nem oldódott. A teljes feloldódást követően $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ -ot (Alfa Aesar puratronic, 3,0 g, 1,0 mmol) adtunk, ekkor, fehér csapadék képződött. A hozzáadást követően további 30 percet forraltuk az elegyet, majd hagytuk lehűlni szobahőmérsékletűre. Az elegyet zsugorított üvegszűrőn választottuk el, a pogácsát etanollal, majd dietil-éterrel mostuk. Vákuumban való szárítása fehér kristályos anyagot eredményezett. $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ (5,58 g, 54% hozam). Op.: 238-240 °C.

3. 1. 1. 2. 2. Bisz(trifenilfoszfáno)fenantrolinoréz(I)-nitrát

Egy Erlenmeyer lombikban a fenti bisz(trifenilfoszfáno)réz(I) nitrátot (2,5 g, 3,85 mmol) kevertettünk kloroformban (25 mL). A teljes feloldódást követően trifenilfoszfánt (Sigma Aldrich, 10,1 g, 3,85 mmol), majd 1,10-fenantrolint (Sigma Aldrich, 693 mg, 3,85 mmol) adtunk. A színtelen oldat sárgára változott. További 30 percig kevertettük, majd az oldószert vákuumban eltávolítva kaptuk a terméket, sárga kristályok formájában. $\text{Cu}(\text{Phen})(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ (2,397 g, 75% termelés). Op.: 202-204 °C.

3. 1. 1. 2. 3. Trisz(trifenilfoszfáno)réz(I)-nitrát

Egy keverőbabával ellátott gömblombikban réz(I)-jodidot (571 mg, 3,02 mmol) kevertettünk metanolban (30 mL). Trifenilfoszfánt (2,36 g, 9,00 mmol) adtunk hozzá, majd egy órán át forraltuk. A szilárd anyagok teljes feloldódását 10 perc után észleltük. Lassan hagytuk lehűlni az elegyet, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtattuk. A kapott szilárd anyagot maradék nélkül oldottuk fel kloroformban (10 mL), majd az oldószert bepároltuk. fehér kristályos anyagot kaptunk (2,92 g, 3,00 mmol, kvantitatív)

3. 1. 1. 3. Táblázatos adatok

3. 1. 1. 3. 1. A palládium hatása a különböző rézkatalizátorokra

Katalizátor				PhCCH	PhI	K ₂ CO ₃	toluol	Konverzió (%)					Pd	megjegyzés	Atm.
mol %	név	n/mmol	m/g	μl	μl	g	μl	3h	6h	9h	12h	24h	ppb		
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	0,2	0,3	0,5	0,7	1,6	0	-	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	0,2	0,4	0,6	0,8	1,8	1,E+00	0,5μl (0,014)	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	0,8	1,8	2,7	3,5	6,6	1,E+01	5μl (0,014)	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	9,3	17,1	24,4	29,3	49,0	1,E+02	50 μl (0,014)	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	32,9	45,2	58,1	69,5	95,5	1,E+03	5 μl (1,4)	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	48,9	61,2	72,8	82,0	100,0	1,E+04	50 μl (1,4)	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	1500	46,6	57,4	63,4	67,8	91,6	1,E+05	500 μl (1,4)	Ar
2,5	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0208	110	112	0,276	2000	3,1	5,1	6,7	8,2	14,0	0	-	Ar
2,5	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0208	110	112	0,276	2000	3,1	5,3	7,2	8,8	15,2	1,E+00	0,5μl (0,014)	Ar
2,5	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0208	110	112	0,276	2000	3,6	6,9	10,3	13,1	23,1	1,E+01	5μl (0,014)	Ar
2,5	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0208	110	112	0,276	2000	13,3	28,7	40,6	50,1	75,1	1,E+02	50 μl (0,014)	Ar
2,5	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0208	110	112	0,276	2000	41,4	60,3	70,1	79,0	97,7	1,E+03	5 μl (1,4)	Ar
2,5	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0208	110	112	0,276	2000	50,2	68,1	77,0	85,7	98,8	1,E+04	50 μl (1,4)	Ar
2,5	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0208	110	112	0,276	1500	41,2	56,5	63,4	68,6	90,2	1,E+05	500 μl (1,4)	Ar

3. 1. 1. 3. 2. A hozzáadott Pd hatása a rézkomplexekre 30% amin jelenlétében

Katalizátor			PhCCH	PhI	K ₂ CO ₃	toluol	amin			Konverzió (%)						Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Megjegyzés	Atm,
ol %	név	m/g	μl	μl	g	μl	μl	név	ekv.	1,5h	3h	6h	9h	12h	24h	ppb		
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2	40	1-hexilamin	0,3	0,4	1,1	2,7	3,7	4,6	10,0	0	-	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2	40	1-hexilamin	0,3	0,6	1,5	3,3	4,7	5,6	12,4	1,E+00	0,5μl (0,014)	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2	40	1-hexilamin	0,3	3,0	5,6	14,5	20,1	21,7	47,4	1,E+01	5μl (0,014)	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2	40	1-hexilamin	0,3	23,3	25,3	38,3	46,6	51,4	75,9	1,E+02	50 μl (0,014)	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2	40	1-hexilamin	0,3	28,3	33,0	47,6	55,2	60,4	91,8	1,E+03	5 μl (1,4)	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2	40	1-hexilamin	0,3	34,8	41,9	53,8	60,0	64,8	90,2	1,E+04	50 μl (1,4)	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2	40	1-hexilamin	0,3	50,1	57,9	67,6	74,2	78,5	97,8	1,E+05	500 μl (1,4)	Ar
2,5	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0208	110	112	0,276	2	40	1-hexilamin	0,3						18,9	0	-	Ar
2,5	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0208	110	112	0,276	2	40	1-hexilamin	0,3	2,4	4,2	7,9	11,0	13,2	26,2	1,E+00	0,5μl (0,014)	Ar
2,5	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0208	110	112	0,276	2	40	1-hexilamin	0,3	2,7	4,9	10,5	14,1	16,8	32,8	1,E+01	5μl (0,014)	Ar
2,5	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0208	110	112	0,276	2	40	1-hexilamin	0,3	4,1	7,5	17,9	24,0	28,1	47,2	1,E+02	50 μl (0,014)	Ar
2,5	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0208	110	112	0,276	2	40	1-hexilamin	0,3	21,8	27,3	56,4	66,3	71,7	85,6	1,E+03	5 μl (1,4)	Ar
2,5	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0208	110	112	0,276	2	40	1-hexilamin	0,3	23,0	30,2	51,2	60,0	66,1	91,8	1,E+04	50 μl (1,4)	Ar
2,5	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0208	110	112	0,276	2	40	1-hexilamin	0,3	36,1	44,0	60,7	68,3	72,7	99,2	1,E+05	500 μl (1,4)	Ar

3. 1. 1. 3. 3. A palládium hatása különböző aminok jelenlétében

Katalizátor				PhCCH	PhI	K ₂ CO ₃	toluol	Amin			Konverzió (%)		Pd(PPh ₃) ₂ Cl	Atm.
mol %	név	n/mmol	m/g	μl	μl	g	μl	μl	név	ekv.	6h	24h	ppb	
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	2,3	10,0	0	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	2,5	12,3	1	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	12,4	39,1	10	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	45,8	88,0	100	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	33	N,N-DMEDA	0,3	5,4	16,5	0	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	33	N,N-DMEDA	0,3	6,1	16,7	1	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	33	N,N-DMEDA	0,3	19,0	65,1	10	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	33	N,N-DMEDA	0,3	54,4	90,0	100	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	32,5	N,N'-DMEDA	0,3	16,0	40,4	0	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	32,5	N,N'-DMEDA	0,3	16,3	43,3	1	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	32,5	N,N'-DMEDA	0,3	24,1	56,3	10	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	32,5	N,N'-DMEDA	0,3	62,6	98,1	100	Ar

3. 1. 1. 3. 4. Különböző palládiumkomplexek hatása

Katalizátor				PhCCH	PhI	K ₂ CO ₃	toluol	Amin			Konverzió (%)		Palládiumforrás		Atm,
mol %	név	n/mmol	m/g	μl	μl	g	μl	μl	név	ekv.	6h	24h	név	ppb	
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	2,3	7,9	-	0	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	2,8	11,2	Pd(OAc) ₂	1	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	16	52,8	Pd(OAc) ₂	10	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	51	86,6	Pd(OAc) ₂	100	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	3,5	12,8	Pd(PPh ₃) ₄	1	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	16,4	49,5	Pd(PPh ₃) ₄	10	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	49,4	82,6	Pd(PPh ₃) ₄	100	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	3,5	9,5	Pd ₂ dba ₃	1	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	17,5	53,4	Pd ₂ dba ₃	10	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	54,9	89,6	Pd ₂ dba ₃	100	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	16,5	51,4	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	10	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	2,5	10,7	-	0	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	2,6	11	Pd(DPPP)Cl ₂	1	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	4,4	14,4	Pd(DPPP)Cl ₂	10	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,025	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	10,6	35,7	Pd(DPPP)Cl ₂	100	Ar

3. 1. 1. 3. 5. Kioltási vizsgálat DPPP-nal

Katalizátor			PhCCH	PhI	K ₂ CO ₃	toluol	Amin			Konverzió (%)			Pd	1mmol/cm ³ DPPP oldat, 6 h-nál hozzáadva	Atm,
mol %	név	m/g	μl	μl	g	μl	μl	név	ekv.,	6h	18h	24h	ppb		
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	14,9	37,4	43,6	10 ppb Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	57,2	74,8	81,3	100 ppb Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	12,3	15,7	20,9	10 ppb Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	10μl	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	69,6	75,9	75,9	10 ppb Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	25μl	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	15	14,9	15	10 ppb Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	100μl	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	63,6	68,1	71,6	100 ppb Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	10μl	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	56,8	62,1	65,4	100 ppb Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	25μl	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	64,2	63,6	64	100 ppb Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	100μl	Ar

3. 1. 1. 3. 6. A rézmennyiség hatása különböző amintartalom mellett

Katalizátor			PhCCH	PhI	K ₂ CO ₃	toluol	Amin			Konverzió (%)	Pd	Atm,
mol%	név	m/g	μl	μl	g	μl	μl	név	ekv.	24h	ppb	
0	-	0	110	112	0,276	2000	20	1-hexilamin	0,15	0	0	Ar
0,25	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0016	110	112	0,276	2000	20	1-hexilamin	0,15	3,7	0	Ar
0,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0033	110	112	0,276	2000	20	1-hexilamin	0,15	3,4	0	Ar
1	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0065	110	112	0,276	2000	20	1-hexilamin	0,15	3,5	0	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2000	20	1-hexilamin	0,15	4	0	Ar
5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0326	110	112	0,276	2000	20	1-hexilamin	0,15	10	0	Ar
10	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0652	110	112	0,276	2000	20	1-hexilamin	0,15	13	0	Ar
20	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,1304	110	112	0,276	2000	20	1-hexilamin	0,15	23,1	0	Ar
40	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,2608	110	112	0,276	2000	20	1-hexilamin	0,15	34,6	0	Ar
0	-	0	110	112	0,276	2000	80	1-hexilamin	0,6	0	0	Ar
0,25	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0016	110	112	0,276	2000	80	1-hexilamin	0,6	13,9	0	Ar
0,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0033	110	112	0,276	2000	80	1-hexilamin	0,6	12,5	0	Ar
1	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0065	110	112	0,276	2000	80	1-hexilamin	0,6	14,4	0	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2000	80	1-hexilamin	0,6	14	0	Ar
5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0326	110	112	0,276	2000	80	1-hexilamin	0,6	20,9	0	Ar
10	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0652	110	112	0,276	2000	80	1-hexilamin	0,6	31,9	0	Ar
20	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,1304	110	112	0,276	2000	80	1-hexilamin	0,6	41,7	0	Ar
40	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,2608	110	112	0,276	2000	80	1-hexilamin	0,6	48,6	0	Ar

3. 1. 1. 3. 7. A palládium hatása a Venkataraman-féle katalizátorra

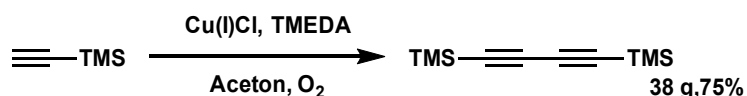
Katalizátor			PhCCH	PhI	K ₂ CO ₃	toluol	Konverzió (%)		Pd	Atm,
mol %	név	m/g	μl	μl	g	μl	6h	24h	ppb	
10	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0832	110	112	0,276	2500	15,1	24,9	0	Ar
10	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0832	110	112	0,276	2000	17,1	24,8	0	Ar
10	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0832	110	112	0,276	2000	16	25,02	1	Ar
10	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0832	110	112	0,276	2000	18	29,3	10	Ar
10	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0832	110	112	0,276	2000	26,2	49,7	100	Ar

3. 1. 1. 3. 8. Válogatott érdekes kísérletek

katalizátor			PhCCH	PhI	K ₂ CO ₃	toluol	Amin			Konverzió (%)		Megjegyzés	Atm,
mol%	név	m/g	μl	μl	g	μl	μl	név	ekv.,	6h	24h		
2,5	Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃	0,0163	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	63,5	96	az általános Pd mentes körülmények, de egy korábban Pd-katalizált reakcióban használt, detergenssel mosott keverőbabával	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₃ I	0,0244	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	70	99,7	Aldrich 98% CuI-ből készült komplex	Ar
2,5	Cu(PPh ₃) ₃ I	0,0244	110	112	0,276	2000	40	1-hexilamin	0,3	5,7	16,6	99,999% CuI –ből készült komplex	Ar

3. 1. 2. Xanthopappin A előállítása

3. 1. 2. 1. 1,4-bisz(trimetilszilil)buta-1,3-diin (231)

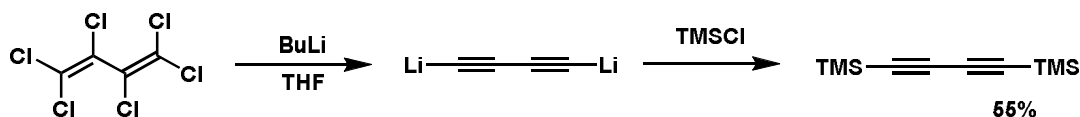


Egy 250 mL-es gömblobbikba réz(I)-kloridot (5 g) mértünk be, majd a légteret argonra cseréltük. Acetont (90 mL) adtunk hozzá, majd egy kevés argont buborékkoltattunk át. TMEDA-t (2,5 mL) csepegtettünk az elegybe, mágneses kevertetés mellett. 45 percig kevertettük szobahőmérsékleten, mialatt az elegy kékessé változott. A tiszta oldatot fecskendővel távolítottuk el a szilárd anyagtól és az oldatot használtuk katalizátorként a reakcióhoz.



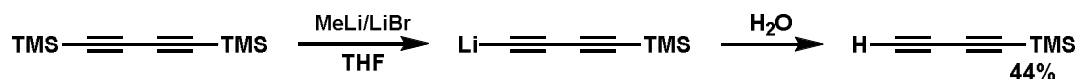
A reakciót egy 4-nyakú, 2 L-es, gömblobbikban hajtottuk végre. A lombikot felszereltük egy mechanikus keverővel, egy hőmérővel, egy folyékony nitrogén és hexán elegyével hűtött visszafolyóhűtővel, továbbá egy a folyadékszint alá érő csővel, melyen az oxigént vezettük be. A hőmérőnél levő szeptum mellett fecskendővel adagoltuk be az anyagokat. A reaktorban TMS-acetilén (77)(71 mL, 50 g, 0,5 mol) acetonos (300 mL) oldatát kevertettük erőteljesen, erős oxigénáramban. A katalizátor oldatát cseppenként adtuk hozzá. A katalizátor első felének hozzáadásakor a reakcióelegy melegszik, de ezután hirtelen lehűlt, ekkor óvatosan hőpuskával melegítettük, úgy, hogy a további beadagolásnál az elegy hőmérséklete 25-30 °C-on legyen. Mivel a kiáramló nitrogén nem engedte a hűtőből visszafolyani a kondenzátumot, az edény csiszolatnál való megnyitásával visszaengedtük azt kb. 2-3 percenként. Az elpárolgó oldószert további acetonnal pótoltuk (2x150 mL).

2 óra 45 perc elteltével az acetont csökkentett nyomáson eltávolítottuk. A maradékot hexánban oldottuk (300 mL), majd 3 M sósavval mostuk (150 mL). A vizes fázist hexánnal extraháltuk (3x150 mL), majd az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítottuk. Az oldószert csökkentett nyomáson bepárolva 1,4-bisz(trimetilszilil)buta-1,3-diint (37,5 g, 75 %) kaptuk, mint fehér kristályos anyag.



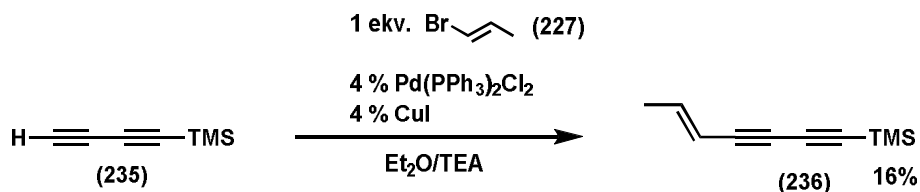
ⁿButil-lítium (500 mL, 1,6 M hexánban, 800 mmol) és vízmentes THF (500 mL) elegyét -78 °C-on kevertetük mágneses keverőn. Az elegybe csepegtetőtölcsér segítségével hexaklórbutadiént (52,2 g, 200 mmol) csepegtettünk, argon atmoszféra alatt, 10 percen keresztül. Az elegy színe azonnal barnára változott. A hűtést eltávolítottuk, és 2,5 órát sötétben kevertettük. Ezután az elegyet jégbe hűtöttük, majd TMSCl-ot (50,8 mL, 43,5 g, 400 mmol) csepegtettünk hozzá 10 percen át. A jégfürdőt ezután eltávolítottuk, és 1 órán át kevertettük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk, majd vizet adtunk hozzá (300 mL). Az elegyet éterrel (3x300 mL) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist cc NaCl oldattal (300 mL) mostuk, majd Na₂SO_{4-on} szárítottuk. Az oldószert csökkentett nyomáson bepárolva egy fekete szilárd anyagot kaptunk (~40 g). A szilárd anyagot csökkentett nyomáson szublimáltuk (1 mbar, 100 °C), majd a kapott szilárd anyagot, mely ~10% kiindulási anyagot tartalmazott metanolból kristályosítottuk át, így kaptuk a címvegyületet (**231**), mint fehér kristályos anyag (21,3g, 0,11 mol, 55%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 0.17 (s, 18H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 88.54, 86.35, -0.00.

3. 1. 2. 2. 1-Trimetilszililbuta-1,3-diin (235)



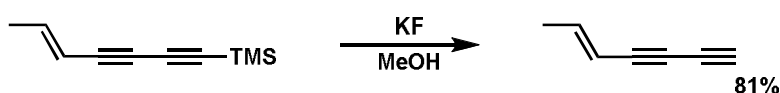
1,4-bisz(trimetilszilil)buta-1,3-diint (**231**) (5,23 g, 27 mmol) száraz éterben oldottunk fel (135 mL) MeLi/LiBr komplexet (20 mL, 1,5 M dietil-éterben) adtunk hozzá csepegtetve, jeges vízzel hűtve. a becsepegtetést követően a hűtést eltávolítottuk, majd 3 órán át kevertettük. Ezután a reakcióelegyet visszahűtöttük 0°C-ra, cc. NH₄Cl oldatot (30 mL), majd vizet (30 mL) adtunk hozzá. A fázisokat elválasztottuk, a vizes fázist Et₂O-rel mostuk. Az egyesített szerves fázisokat tömény konyhasó oldattal mostuk, majd MgSO_{4-en} szárítottuk. Az étert csökkentett nyomáson óvatosan bepároltuk. A keletkezett olaj vákuumdesztillációjával (90 mbar, 50-56°C) kaptuk meg a terméket (**235**), mint erősen bomlékony szintelen olajat (1,42 g, 11,6 mmol, 44%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.90 (s, 1H), 0.00 (s, J = 3.4 Hz, 9H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 87.96, 85.24, 68.86, 67.18, 0.00.

3. 1. 2. 3. (E)-hepta-5-én-1,3-diin-1-iltrimetilszilán (236)



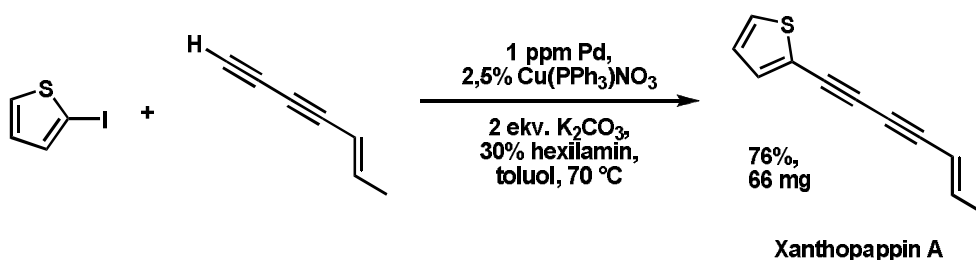
Egy 20 mL-es, barna csavaros üvegbe PdPPh₃2Cl₂-t (112 mg) és CuI-t (76 mg) mértünk be, az atmoszférát 3x argonra cseréltük, majd Et₂O- (2,1 mL) és trietilamint (2,1 mL) adtunk hozzá. az elegyet lehűtöttük 0 °C-ra, majd trimetilszililbutadiint (**235**) (1,22g, 10,0 mmol, 1 ekv.) adagoltunk be. Ezután 1-brómprop-1-ént (1,20 g, 10,0 mmol, 1 ekv.) csepegtettünk hozzá, majd hagytuk felmelegedni. 18 órán át kevertettük szobahőmérsékleten, majd vízre öntöttük (100 mL). Et₂O-t adtunk hozzá (100 mL), és a vizes fázishoz annyi sósavat csepegtettünk (2 M), amíg semleges nem lett. A fázisokat elválasztottuk, az vizes fázist Et₂O-rel (100 mL) mostuk, az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-en szárítottuk. Oszlopkromatográfiás tisztítással (200 g SiO₂, Hexán) a kívánt termékhez jutottunk, (E)-hepta-5-én-1,3-diin-1-iltrimetilszilán (**236**) (256 mg, 1,56 mmol, 16%) ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6.14 (dq, *J* = 15.7, 6.9 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 15.8, 3.5 Hz, 1H), 1.72 – 1.50 (m, 3H), 0.06 – -0.06 (m, 9H). ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 144.77, 109.89, 89.66, 88.47, 76.42, 72.93, 14.48, -0.00.

3. 1. 2. 4. (E) hepta-5-én-1,3-diin (237)

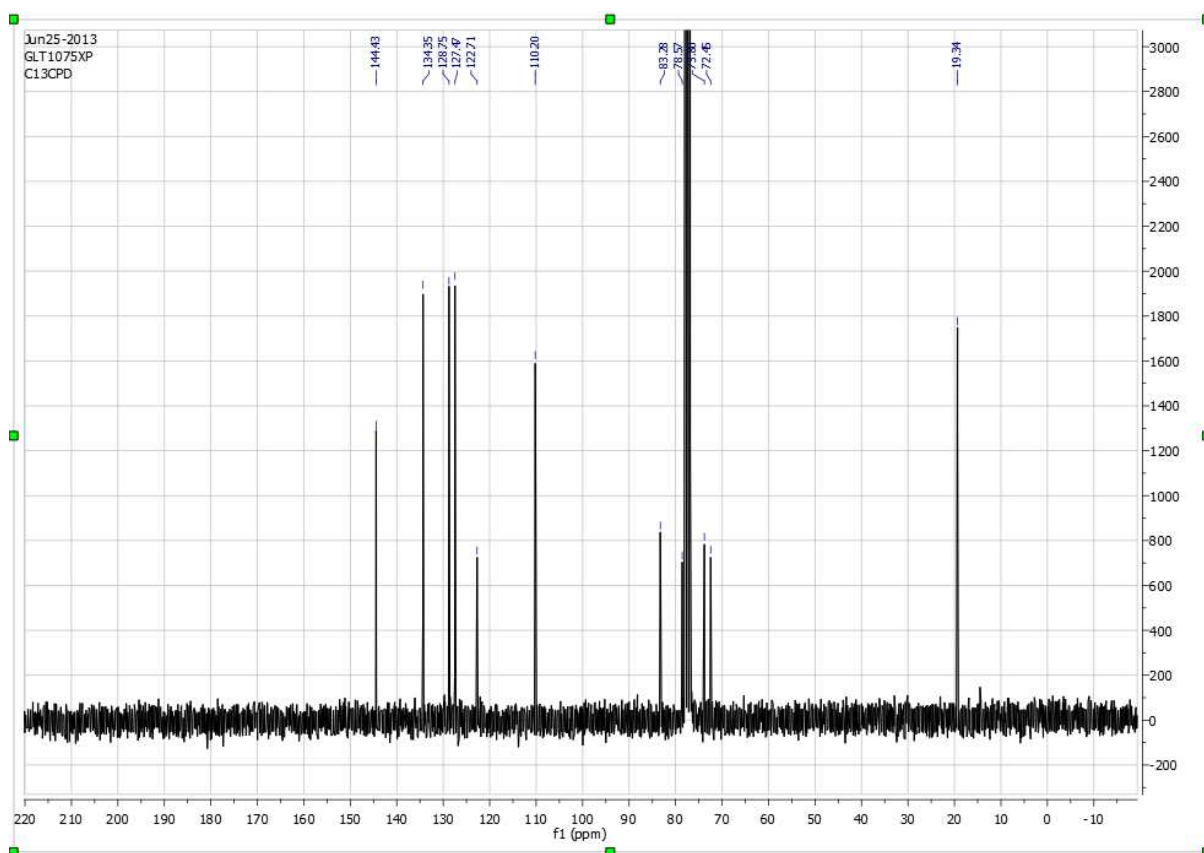
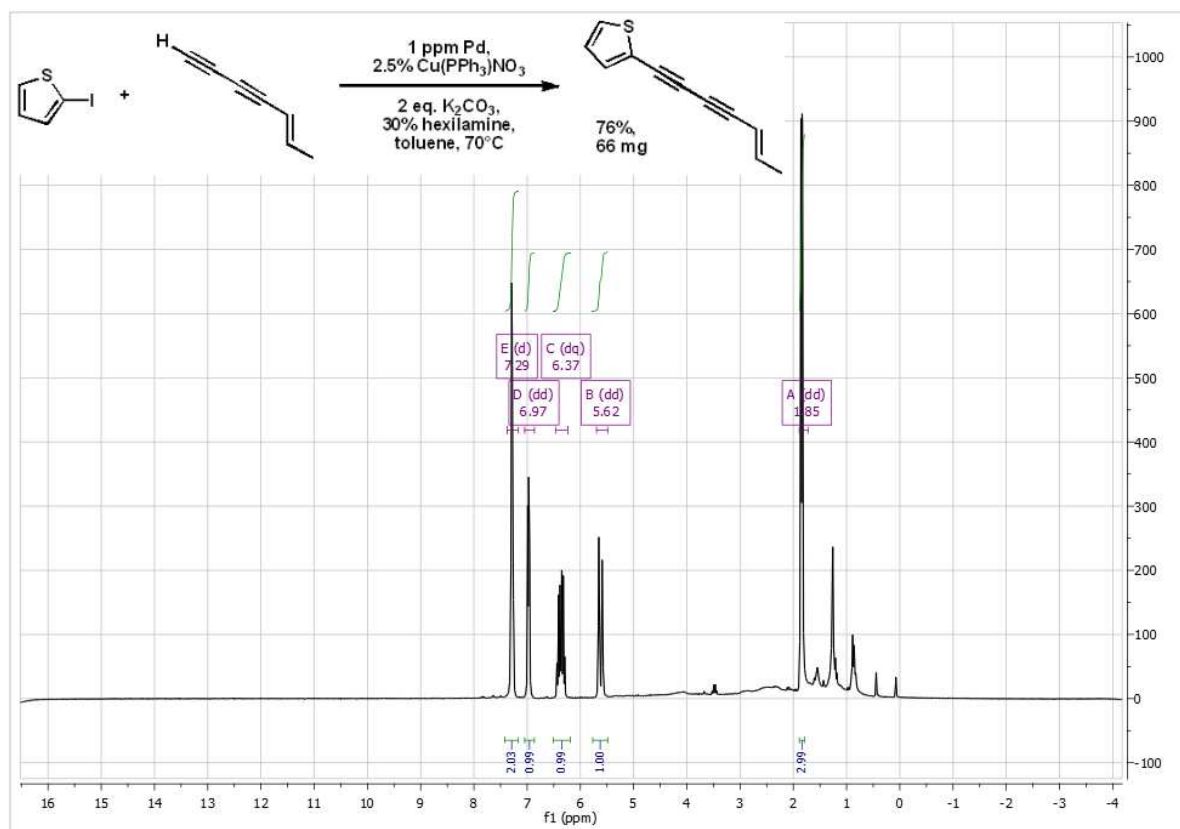


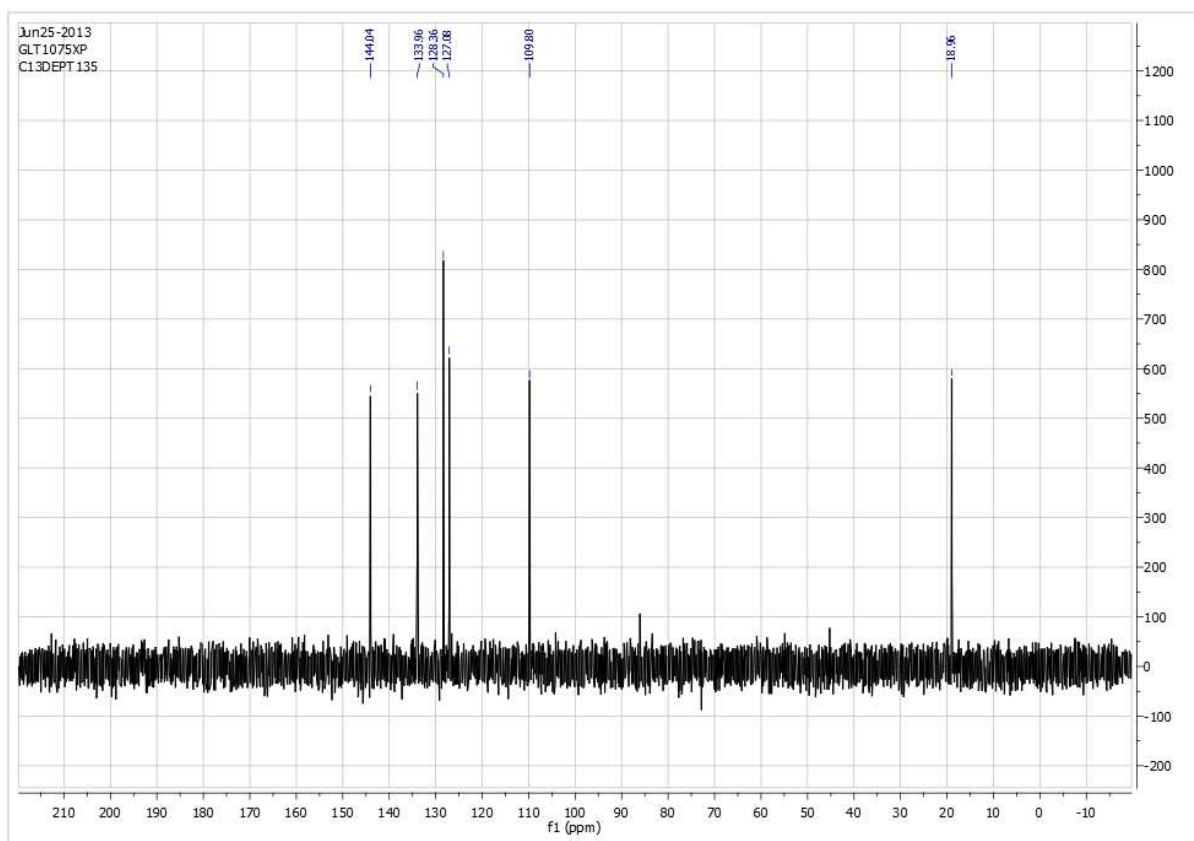
Sötétben, barna üvegben kevertettük a szilil-acetilén (256 mg, 1,58 mmol, 1 ekv.) metanolos (3 mL) oldatát. Kálium-fluoridot (458 mg, 8,04 mmol, 5 ekv.) adtunk hozzá, majd lezártuk a reakcióedényt és szobahőmérsékleten kevertettük. 30 perc múlva a VRK alapján nem volt jele a kiindulási anyagnak. Vízrel hígítottuk a reakcióelegyet, majd a vizes fázist éterrel (3x20 mL) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat cc. NaCl-dal mostuk, majd MgSO₄ en szárítottuk. Óvatos bepárlás után GC-MS tiszta anyagot kaptunk (115 mg olaj), melyet azonnal felhasználtunk a következő reakcióban.

3. 1. 2. 5. Xanthopappin A (16)



Egy barna, 4 mL-es, szeptummal ellátott csavaros kupakos üvegbe Cu(PPh₃)NO₃-at (8 mg, 4,8 mmol, 4,8%) és K₂CO₃ (138 mg, 1 mmol, 2 ekv.) mértem be és a légteret 3x argonra cseréltük. Toluolt (1 mL) adtunk hozzá, majd hexil-amint (20 µL, 0,15 mmol, 30%), végül 2-jódtiofént (55 µL, 105 mg, 0,5 mmol, 1 ekv.) és az acetilént (90 mg, 1 mmol, 2 ekv.). Az elegyet 18 órán át kevertettük 70 °C-on, amikor a VRK már csak a termék foltját mutatta. Ezután az elegyet tömény NH₄Cl oldat és desztvíz 1:1 arányú keverékével (10 mL) öntöttük fel, majd a vizes fázist éterrel extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat cc. NaCl oldattal mostuk, majd magnézium-szulfáton szárítottuk. Az elegyet bepároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (30g SiO₂, hexán), így egy halványsárga olajként kaptuk a Xanthopappin A-t (66 mg, 76%), mint sárga olajat. IR 2961.47, 2911.36, 2136.33, 1640.60, 1623.74, 1597.51, 1455.75, 1441.41, 1424.72, 1213.25, 1137.73, 1102.29, 1061.32, 1039.19, 945.41, 853.54, 829.67, 797.88, 771.30, 759.46, 698.47.





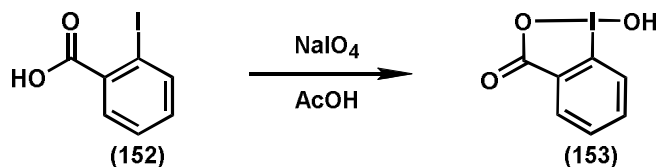
3. 2. Indolvázias vegyületek közvetlen C2 alkinilezése

3. 2. 1. Általános munkamódszerek

Amennyiben másként nem jelezzük, minden reakciót szárítószekrényben szárított üvegeszközzel, nitrogén atmoszféra alatt végeztünk. Az oszlopkromatográfiához technikai tisztaságú oldószereket használtunk. Flash kromatográfiához desztillált, vagy HPLC tisztaságú oldószereket használtunk. A használt vízmentes oldószereket egy szárított, aktivált aluminaágyon szárítottuk, víztartalmuk kevesebb, mint 10 ppm, Karl-Fischer titrálás alapján. A vegyszereket a Sigma-Aldrichtól, Acostól, Flukától, VWR-től, Fluorochemtől, Aplichemtől vagy a Mercktől szereztük be, és további tisztítás nélkül használtuk fel. Oszlopkromatográfiás állófázisként Macherey-Nagel 40-63, 60 Å szilikagélt használtunk, 0,1-0,5 bar nyomással. A vékonyréteg kromatográfiás analízist Merck 60 F₂₅₄ előre gyártott fluoreszcens lapokon végeztük és UV-fény és ánizsaldehydes előhívó segítségével hívtuk elő. Az olvadáspont meghatározás nyitott kapillárisban, egy Büchi-540 készülék segítségével történt. Az ¹H NMR méréseket egy Bruker DPX-400, 400 MHz-es spektrométeren végeztük, DMSO d₆-ban, vagy CDCl₃-ban. A feltüntetett adatok ppm-ben vannak megadva az oldószer jelét használva standardnak (CDCl₃ 7,26, DMSO 2,50). A felhasadásokat a következőképpen jeleztük: s = szingulet, d = dublett, t = triplett, q = kvadruplett, m = multipllett, br = széles jel. A csatolási állandók Hertzben vannak megadva. A szénspektrumokat a protonok lecsatolásával ugyanilyen készüléken mértük a DMSO 39,5 és a deuterokloroform 77-nél lévő jelét használva belső sztenderdként. Az infravörös spektrumokat egy JASCO FT-IR B4100 spektrofotométeren mértük, ATR PRO410-S feltét segítségével, ZnSe prizmával. A mért adatok cm⁻¹-ben vannak megadva, a csúcsokat a következőképpen jellemeztük: w = gyenge, m = közepes, s = erős, br = széles. A kombinált gázkromatográfiás-tömegspektrometriás méréseket egy Perkin-Elmer Clarus 600 készülékkel, Perkin Elmer EIrodalmie oszlop segítségével (30 m hosszú, 0,32 mm átmérő) hélium vivőgázzal. A nagyfelbontású tömegspektrumok az lausanne-i politechnikumon készültek MICROMASS (ESI) Q-TOF Ultima API.

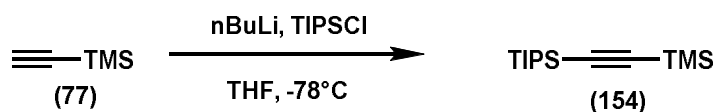
3. 2. 2 A reagensek és katalizátor előállítása

3. 2. 2. 1. 1-Hidroxi-1,2-benzjódol-3(1*H*)-on (153)



Vigyázat! A reakciót, különösen nagy méretben biztonsági pajzs mögött kell végezni. Irodalmi receptet követve¹⁴⁴, egy visszacsepegtető hűtővel ellátott gömblombikban nátrium-*meta*-perjodátot (77.2 g, 361 mmol, 1.0 ekv.) és 2-jódbenzoésavat (152) (89.5 g, 361 mmol, 1.0 ekv.) szuszpendáltunk 30 v/v %-os vizes ecetsavban (700 mL), levegő atmoszférán. A keveréket 4 órán át erőteljes keverés közben forraltuk ($T \sim 130^\circ\text{C}$). A keveréket jeges vízzel (500 mL) hígítottuk, majd egy órán át a fénytől védve hagytuk szobahőmérsékletűre hűlni. Egy óra múlva további vízhez (1,5 L) öntöttük, majd a terméket üvegszűrőn szűrtük. A pogácsát jéghideg vízzel (3x300 mL) és hideg acetonnal (3x300 mL) mostuk, a szűrőn szárítottuk a fénytől óvva. Éjszakán át a levegőn szárítva tisztán kaptuk az 1-hidroxi-1,2-benzjódol-3(1*H*)-on-t (153) (77,3 g, 0,292 mol, 81% termelés), mint fehér szilárd anyag. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8.02 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1 H, Ar*H*), 7.97 (m, 1 H, Ar*H*), 7.85 (dd, $J = 8.2, 0.7$ Hz, 1 H, Ar*H*), 7.71 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H, Ar*H*). ^{13}C NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 167.7, 134.5, 131.5, 131.1, 130.4, 126.3, 120.4. IR ν 3083 (w), 3060 (w), 2867 (w), 2402 (w), 1601 (m), 1585 (m), 1564 (m), 1440 (m), 1338 (s), 1302 (m), 1148 (m), 1018 (w), 834 (m), 798 (w), 740 (s), 694 (s), 674 (m), 649 (m).¹⁴⁴

3. 2. 2. 2. Trimetilszilil(triizopropilszilil)acetilén (154)



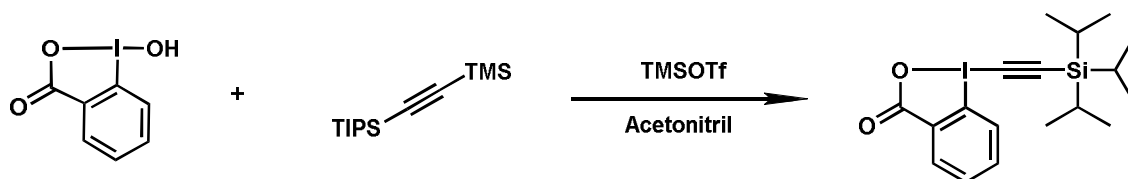
Irodalmi receptet követve¹⁴⁵, nitrogén atmoszférában egy 4 nyakú lombikban, mely csepegtetőölcsérrel, keverőbottal, hőmérővel és nitrogén-bemenettel volt felszerelve trimetilszilil-acetilént (77) (30.3 ml, 213 mmol, 1.0 ekv.) oldottunk vízmentes THF-ben (330 mL). Az elegyet -78°C -osra hűtöttük és $n\text{BuLi}$ -t (2.5 M hexánban, 86 mL, 0,21 mol, 0,98 ekv.) adtunk hozzá csepegtetve. Az elegyet 5 percig kevertettük, majd hagytuk 0°C -osra melegedni, itt újabb 5 percig kevertettük, majd visszahűtöttük -78°C -ra. $^i\text{Pr}_3\text{SiCl}$ -ot (45,5 mL, 213 mmol, 1 ekv.) adtunk hozzá csepegtetve. A csepegtetés végeztével az elegyet hagytuk felmelegedni és éjszakán át kevertettük. $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ -t (300 mL) adtunk hozzá, majd a vizes fázist dietil-éterrel

¹⁴⁴ Kraszkiewicz, L.; Skulski, L. *Arkivoc* **2003**, 6, 120.

¹⁴⁵ Helal, C J.; Magriotis, P. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10938.

extraháltuk (2x300 mL). Az egyesített szerves fázist MgSO_4 -on szárítottuk, majd az illékony komponenseket bepároltuk. A kapott olajat vákuumdesztillációval tisztítottuk (1,4 mbar, 55 °C), így kapva Trimetilszilil(triizopropilszilil)acetilén-t (**154**) (51,4 g, 203 mmol, 95%), mint szintelen folyadék. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (m, 21 H, TIPS), 0.18 (s, 9 H, TMS). IR ν 2959 (m), 2944 (m), 2896 (w), 2867 (m), 1464 (w), 1385 (w), 1250 (m), 996 (w), 842 (s), 764 (s), 675 (m), 660 (m).¹⁴⁵

3. 2. 2. 3. 1-[(Triizopropilszilil)etnil]-1,2-benzjódol-3(1*H*)-on (TIPS-EBX) (151)



*Vigyázat! A reakciót, különösen nagy méretben biztonsági pajzs mögött kell végezni!*¹⁴⁶ Egy irodalmi leírás módosítása szerint¹⁴⁷ egy 4 nyakú gömblobbikba, mely fel volt szerelve hőmérővel, mechanikus (KPG) keverővel, nitrogén bemenettel és csepegtetőtölcsérrel 1-hidrox-1,2-benzjódol-3(1*H*)-on-t (26,4 g, 100 mmol, 1,0 ekv.) töltöttünk, majd a légtérrel 3 alkalommal nitrogénre cseréltük. Vízmentes acetonitrilt (350 mL) adtunk hozzá. A fehér szuszpenziót 4°C-osra hűtöttük, majd trimetilszililtri-flátot (20,0 mL, 110 mmol, 1,1 ekv.) adtunk hozzá a csepegtetőtölcséren át 15 percen keresztül. Hőmérséklet emelkedése nem volt tapasztalható. A csepegtetőtölcsért acetonitrillel (10 mL) öblítettük. A hűtőfürdőt eltávolítottuk, reakcióelegyet további 15 percig kevertettük. Trimetilszilil(triizopropilszilil)acetilént (28,0 g, 110 mmol, 1,1 ekv.) csepegtettünk hozzá az elegyhez 15 percen át, ekkor a halványzöldes szuszpenzió narancssárga oldattá változott. A csepegtetőtölcsért vízmentes acetonitrillel (10 mL) öblítettük, majd további 30 percig kevertettük. Piridint (9,9 mL, 25 mmol, 1,1 ekv.) adtunk az elegyhez 5 percen át, majd 15 percig kevertettük. Az edényzetet megbontva a keveréket egy egynyakú lombikba mostuk át acetonitrillel, majd az illékony komponenseket vákuumban eltávolítottuk. A fennmaradó anyagot diklórmetánban (250 mL) oldottuk, majd a szerves fázist 1 M-os sósavval (150 mL) mostuk. A sósavas fázist diklórmetánnal (250 mL) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat cc. $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ -tal (2x250 mL) mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, majd az oldószert bepároltuk. Az így kapott szilárd anyagot (44,8 g) acetonitrilből (kb. 110 mL) kristályosítottok át, a szűrőn pentánnal mostuk. Szárítás után TIPS-EBX-et (36,2 g, 84,5 mmol, 85 %) kaptunk, fehér kristályok formájában. Op.: 173-177 °C (bomlik). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (m, 1 H, ArH), 8.28 (m, 1 H, ArH), 7.72 (m, 2 H, ArH), 1.13 (m, 21 H, TIPS). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 134.5, 132.3, 131.4, 131.4, 126.1, 115.6, 113.9, 64.7, 18.4, 11.1.¹⁴⁷

¹⁴⁶ Habár soha nem tapasztaltunk explóziót, DSC mérések a TIPS-EBX exoterm degradációját mutatják 187 °C-on

¹⁴⁷ Zhdankin, V. V.; Kuehl, C. J.; Krasutsky, A. P.; Bolz, J. T.; Simonsen, A. J. J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 6547.

Tetrakis(acetonitril)palládium(II)tetrafluoroborát előállítása (240)

Irodalmi leírás módosítása szerint,¹⁴⁸ palládium(II)kloridot (0,80 g, 4,5 mmol, 1,0 ekv.) acetonitrilben (40 mL, vízmentes, 3 “Freeze-Pump-Thaw”-kör) oldottunk fel egy kétnyakú 250 mL-es gömblombikban. AgBF₄-ot (1,7 g, 9,0 mmol, 2,0 ekv.) adtunk hozzá szilárd anyag formájában, majd vízmentes acetonitrillel (24 mL) mostuk. Másfél óra után a sárgás elegyet nitrogénatmoszférán szűrtük. Az anyalúgot felére pároltuk be, majd vízmentes dietil-étert (120 mL) adtunk hozzá. Nitrogén atmoszféra alatt szűrtük, majd Et₂O-rel (2x20 mL) mostuk. Éjszakán át vákuumban szárítva kaptuk a terméket, mint szürke por, Pd(MeCN)₄(BF₄)₂ (2,1 g, 4,5 mmol, kvant.). Átkristályosítása acetonitrilből nem érintette a katalízisbeli teljesítményét. IR 3007 (w), 2948 (w), 2352 (w), 2321 (w), 1418 (w), 1370 (w), 1287 (w), 1056 (s), 1024 (s), 964 (w), 769 (w), 623 (w). IR adatok az irodalminak megfelelnek.¹⁴⁹

3. 2. 3. A kiindulási anyagok előállítása

Az 1-metil-1*H*-indolt és a 6-bróm-1-metil-1*H*-indolt kereskedelmi forgalomból szereztük be.

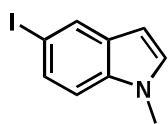
3. 2. 3. 1. Általános körülmény az indolok metilezésére:

Az indolt (1 ekv., 0,6 – 6,4 mmol, 200 - 1000 mg) egy gömblombikban, nitrogén atmoszférában száraz THF-ben oldottuk fel, hogy 0,3 mol/L oldatot adjon. Nátrium-hidridet (60% szuszpenzió ásványi olajban, 1,5 ekv.) lassan adtunk hozzá 0°C-on, nitrogénáramban, ekkor egy szuszpenziót kaptunk. 15 percig 0°C-on kevertettük, majd a hűtőközeget eltávolítottuk. 1,5 óra kevertetés után visszahűtöttük 0°C-ra és metil-jodidot (1.3 ekv.) adtunk hozzá. Az elegyet hagytuk felmelegedni, és éjszakán át kevertettük. 0°C-osra hűtöttük és vizet (10 mL) adtunk hozzá. Az elegyet éterrel (3x10 mL) extraháltuk, az egyesített szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, az oldószert csökkentett nyomáson bepároltuk. Az elegyet flash kromatográfiával tisztítottuk (Hex:EtOAc 1:99-20:80), majd átkristályosítottuk hexánból, hogy a tiszta N-metilezett indolt adjon.

5-Jód-1-metil-1*H*-indol

¹⁴⁸ Werner, H.; Bertleff, W.; Schubert, U., *Inorg. Chim. Acta.* **1980**, *43*, 199.

¹⁴⁹ Wayland, B. B.; Schramm, R. F. *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 971.

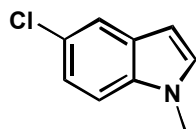


5-jód-1*H*-indolból (1,00 g, 4,11 mmol) kiindulva, 5-jód-1-metil-1*H*-indolt (0,768 g, 2,99 mmol, 73 % termelés) kaptunk, mint fehér szilárd anyag.

R_f: 0.65 (hex:EtOAc 10:1). Op: 76-78°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98

(s, 1 H, ArH), 7.49 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.13 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.04 (s, 1 H, ArH), 6.43 (s, 1 H, ArH), 3.80 (s, 3 H, Me). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 135.8, 131.0, 129.8, 129.7, 129.6, 111.3, 100.3, 82.9, 33.0. IR 3093 (w), 3053 (w), 2940 (w), 2919 (w), 2886 (w), 2876 (w), 2856 (w), 1557 (m), 1510 (s), 1473 (s), 1432 (m), 1420 (s), 1379 (w), 1329 (m), 1277 (s), 1242 (s), 1193 (w), 1151 (w), 1103 (m), 1079 (m), 1045 (w), 1007 (m), 888 (s), 868 (m). HRMS (ESI) számított: C₉H₉IN⁺ [M+H]⁺ 257.9774; mért: 257.9776. Az NMR spektrum megfelel az irodalomban leírtaknak.¹⁵⁰

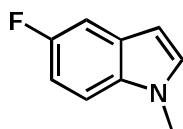
5-Klór-1-metil-1*H*-indol



5-klór-1*H*-indolból (364 mg, 2,40 mmol) kiindulva, 5-klór-1-metil-1*H*-indolt (268 mg, 1,62 mmol, 81 % termelés) kaptunk, mint fehér szilárd anyag. R_f: 0.60 (hexán:EtOAc 10:1). Op: 33-34°C, Irodalmi 35°C. ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (dd, 1 H, *J* = 1.9, 0.5 Hz, ArH), 7.19-7.30 (m, 2 H), 7.10 (d, 1 H, *J* = 3.1 Hz, ArH), 6.47 (dd, 1 H, *J* = 3.1, 0.7 Hz, ArH), 3.80 (s, 3 H, Me). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 135.1, 130.1, 130.1, 125.1, 121.8, 120.2, 110.2, 100.6, 33.1. IR 3102 (w), 2943 (w), 2913 (w), 2881 (w), 2817 (w), 1567 (w), 1513 (m), 1475 (s), 1441 (m), 1421 (s), 1379 (w), 1331 (m), 1278 (s), 1241 (s), 1199 (m), 1146 (m), 1106 (w), 1082 (m), 1063 (s), 1009 (m), 909 (m), 870 (m), 869 (m). HRMS (ESI) számított: C₉ClH₉N⁺ [M+H]⁺ 166.0418; mért: 166.0423. Az NMR spektrum megfelel az irodalomban leírtaknak.¹⁵¹

5-Fluor-1-metil-1*H*-indol



5-fluor-1*H*-indolból (541 mg, 4,00 mmol) kiindulva, hexánban oszlopozva 5-fluor-1-metil-1*H*-indolt (536 mg, 3,59 mmol, 90 % termelés) kaptunk, mint fehér szilárd anyag. R_f: 0.70 (hexán:EtOAc 10:1). Op: 51-

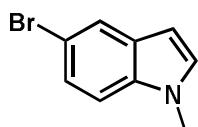
53°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (dd, 1 H, *J* = 9.7, 2.4 Hz, ArH), 7.26 (m, 1 H ArH), 7.12 (d, 1 H, *J* = 3.1 Hz, ArH), 7.01 (1 H, dt, *J* = 9.1, 2 Hz, ArH), 6.48 (dd, 1 H, *J* = 3.1, 0.7 Hz, ArH). 3.81 (s, 3 H, Me) ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.0 (d, *J* C-F = 232 Hz), 133.4, 130.4, 128.7 (d, *J* C-F = 10 Hz), 109.9 (d, *J* C-F = 15 Hz), 109.8, 105.5 (d, *J* C-F = 23 Hz),

¹⁵⁰ René, O.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2116.

¹⁵¹ Klare, H. F.; Oestreich, M.; Ito, J.; Nishiyama, H.; Ohki, Y.; Tatsumi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3312.5

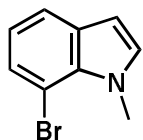
100.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 5$ Hz), 33.1. IR 3104 (w), 2946 (w), 2922 (w), 2907 (w), 2887 (w), 2362 (w), 2343 (w), 1626 (w), 1576 (w), 1514 (m), 1492 (s), 1449 (m), 1423 (m), 1340 (m), 1283 (m), 1238 (s), 1228 (s), 1140 (m), 1129 (m), 1122 (m), 1100 (m), 1081 (m), 1013 (w), 949 (m), 859 (m), 811 (s). ^1H NMR spektrum megfelel az irodalomban leírtaknak.¹⁵²

5-Bróm-1-metil-1*H*-indol



5-bróm-1*H*-indolból (294 mg, 1,50 mmol) kiindulva, 5-bróm-1-metil-1*H*-indolt (229 mg, 1,10 mmol, 73%) kaptunk, mint fehéres szilárd anyag. R_f : 0.45 (hexán:EtOAc 10:1). Op. 40-41°C, Irodalmi: 41°C.¹⁵¹ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, 1 H, $J = 1.7$ Hz, ArH), 7.19 (m, 1 H, ArH), 7.07 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz, ArH), 6.93 (d, 1 H, $J = 3.1$ Hz, ArH), 6.32 (dd, 1 H, $J = 3.1, 0.8$ Hz, ArH), 3.64 (s, 3 H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 135.4, 130.1, 130.0, 124.3, 123.3, 112.7, 110.7, 100.6, 33.0. IR 3101 (w), 3065 (w), 2983 (w), 2947 (w), 2917 (w), 2869 (w), 2842 (w), 1606 (w), 1557 (m), 1517 (w), 1486 (m), 1468 (m), 1445 (m), 1422 (w), 1421 (w), 1408 (m), 1384 (w), 1353 (w), 1334 (m), 1320 (s), 1302 (s), 1266 (w), 1216 (m), 1200 (w), 1139 (w), 1100 (s), 1087 (m), 1071 (w), 1052 (w), 1011 (w), 951 (w), 917 (m), 882 (w), 853 (w), 832 (w), 814 (m). HRMS (ESI) számított $\text{C}_9^{79}\text{BrH}_9\text{N}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 209.9913; mért 209.9901. Az NMR spektrum megfelel az irodalomban leírtaknak.¹⁰

7-Bróm-1-metil-1*H*-indol

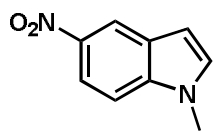


7-bróm-1*H*-indolból (392 mg, 2,00 mmol) kiindulva, 7-bróm-1-metil-1*H*-indolt (385mg, 1,83 mmol, 92 % termelés) kaptunk mint fehér szilárd anyag. R_f : 0.80 (hexán:EtOAc 10:1). Op.: 46-48°C, Irodalmi: 52°C.¹⁵³ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1 H, ArH), 7.37 (dd, 1 H, $J = 7.4, 0.4$ Hz, ArH), 7.03 (d, 1 H, $J = 3.1$ Hz, ArH), 6.95 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, ArH), 6.49 (d, 1 H, $J = 3.1$ Hz, ArH), 4.19 (s, 3 H, Me). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 133.1, 131.8, 131.7, 126.6, 120.5, 120.4, 103.9, 101.2, 36.9. IR 3100 (w), 3066 (w), 3065 (w), 2947 (w), 2920 (m), 2854 (w), 1557 (m), 1517 (w), 1487 (m), 1467 (m), 1445 (m), 1408 (m), 1335 (m), 1320 (s), 1303 (s), 1216 (m), 1200 (w), 1101 (s), 1087 (w), 1052 (w), 917 (m), 815 (m). HRMS (ESI) számított: $\text{C}_9^{79}\text{BrH}_9\text{N}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 209.9913; mért: 209.9912. Az NMR spektrum megfelel az irodalomban leírtaknak.¹⁵³

1-Metil-5-nitro-1*H*-indol

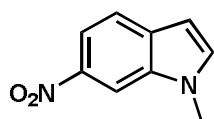
¹⁵² Xu, X.-H.; Liu, G.-K.; Azuma, A.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4854.

¹⁵³ Stadlwieser, J. F.; Dambaur, M. E. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 936.



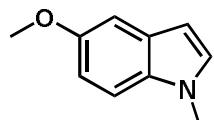
5-nitro-1*H*-indolból (1,00 g, 6,17 mmol) kiindulva, 1-metil-5-nitro-1*H*-indolt (0,789 g, 4,48 mmol, 73 % termelés) kaptunk sárga kristályok formájában. R_f : 0.20 (hexán:EtOAc 10:1). Op.: 170-172°C, Irodalmi: 169°C.¹⁵⁴ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz, ArH), 8.14 (dd, 1 H, $J = 9.1, 2.2$ Hz, ArH), 7.36 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz, ArH), 7.23 (d, 1 H, $J = 3.2$ Hz, ArH), 6.69 (dd, 1 H, $J = 3.2, 0.8$ Hz, ArH), 3.88 (s, 3 H, Me) ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 142.9, 135.3, 134.6, 133.3, 120.7, 114.8, 106.4, 102.2, 33.3. IR 3104 (w), 2946 (w), 2936 (w), 2926 (w), 2919 (w), 2904 (w), 1614 (w), 1580 (w), 1519 (s), 1481 (m), 1466 (m), 1465 (m), 1398 (w), 1333 (s), 1285 (m), 1243 (m), 1067 (m), 895 (w), 813 (w). HRMS (ESI) számított: $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 177.0659; mért: 177.0662. Az NMR spektrum megfelel az irodalomban leírtaknak.¹⁵⁵

1-Metil-6-nitro-1*H*-indol



6-nitro-1*H*-indolból (649 mg, 4,00 mmol) kiindulva, 1-metil-6-nitro-1*H*-indolt (298 mg, 1,69 mmol, 42 % termelés) kaptunk, mint sárga tűszerű kristályok. R_f : 0.30 (hexán:EtOAc 10:1). Op.: 78-80°C. Irodalmi: 77°C.¹⁵⁶ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz), 8.02 (dd, 1 H, $J = 8.8, 2.0$ Hz, ArH), 7.66 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, ArH), 7.36 (d, 1 H, $J = 3.1$ Hz, ArH), 6.61 (dd, 1 H, $J = 3.0, 0.8$ Hz, ArH), 3.91 (s, 3 H, Me). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 142.9, 135.3, 134.6, 133.3, 120.7, 114.8, 106.4, 102.2, 33.3. IR 3135 (w), 3122 (w), 3103 (w), 3079 (w), 2938 (w), 2909 (w), 2885 (w), 2813 (w), 1610 (w), 1584 (w), 1498 (s), 1463 (m), 1419 (m), 1408 (m), 1362 (m), 1335 (s), 1324 (s), 1300 (s), 1288 (s), 1235 (m), 1215 (w), 1134 (s), 1085 (w), 1063 (m), 933 (w), 880 (w), 843 (m), 817 (m). HRMS (ESI) számított: $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 177.0659; mért: 177.0659. Az NMR spektrum megfelel az irodalomban leírtaknak.¹⁵⁷

5-Metoxi-1-metil-1*H*-indol



5-metoxi-1*H*-indolból (221 mg, 1,50 mmol) kiindulva 5-metoxi-1-metil-1*H*-indolt (104 mg, 0,645 mmol, 43 % termelés) kaptunk fehér kristályok formájában. R_f : 0.60 (hexán:EtOAc 10:1). Op.: 99-102°C,

¹⁵⁴ Challis, B. C.; Lawson, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 918.

¹⁵⁵ US patent, WO2009/42907, **2009**.

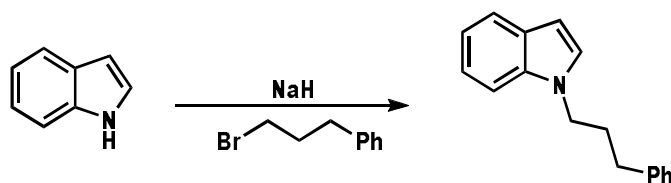
¹⁵⁶ Couillet, F.; Morel, S.; Boyer, G.; Galy, J. P. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 147.

¹⁵⁷ Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8050.

Irodalmi: 102-103 °C.¹⁵⁸ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, ArH) 7.13 (s, 1 H, ArH), 7.05 (s, 1 H, ArH), 6.92 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz, ArH), 6.43 (d, 1 H, *J* = 1.0 Hz, ArH), 3.90 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H, Me). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.0, 132.2, 129.3, 128.8, 111.9, 109.9, 102.5, 100.4, 55.9, 33.0. IR 2952 (w), 2918 (w), 2834 (w), 1622 (m), 1608 (w), 1577 (w), 1496 (s), 1459 (w), 1450 (m), 1449 (m), 1421 (s), 1347 (w), 1293 (w), 1243 (s), 1191 (m), 1152 (s), 1102 (w), 1026 (m), 942 (w), 855 (m), 845 (w), 805 (s). HRMS (ESI) számított: C₁₀H₁₂NO⁺ [M+H]⁺ 162.0913; mért: 162.0914. Az NMR spektrum megfelel az irodalomban leírtaknak.¹⁵⁹

3. 2. 3. 2. Egyéb N-szubsztituált indolszármazékok

1-(3-fenilpropil)-1*H*-indol



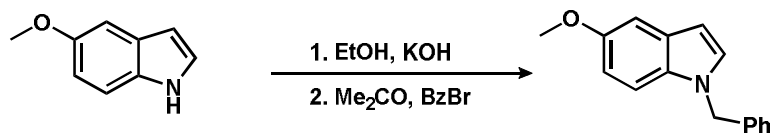
Irodalmi receptúrát követve,¹⁶⁰ egy száraz 10 mL-es gömblombikban 1*H*-indolt ((0,644 g, 5,50 mmol, 1,1 ekv.) oldottunk fel vízmentes THF-ben (5 mL), egy szintelen oldatot kapva. Nátrium-hidridet (60% ásványi olajban, 0,240 g, 6,00 mmol, 1,2 ekv.) adtunk hozzá 0 °C-on és 30 percig kevertettük. (3-Brómpropil)-benzolt (0,644 mL, 5,00 mmol, 1 ekv.) csepegtettünk hozzá. 15 perc múltán a hűtőközeget eltávolítottuk, majd további 4 órán át kevertettük, ekkor a VRK analízis nem mutatta az alkilezőszer jelenlétét (R_f: 1,0, Hexán:EtOAc 10:1). Az elegyet visszahűtöttük jégbe, és vizet adtunk hozzá, majd egy etil-acetátot (10 mL) tartalmazó választótölcsérbe jutattuk. A keveréket vízzel (2x10 mL), majd cc. NaCl oldattal mostuk, MgSO₄-on szárítottuk. Az oldószert bepároltuk, a nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (SiO₂, hexán:EtOAc 1 %-tól 10 %-ig), így egy szintelen olajhoz jutottunk, mely még tartalmazta az 1,3-biszalkilezett indolt. Az olajat rövidutas desztillációval (Kugelrohr, 0,4 mbar, 167-173 °C) tovább tisztítva kaptuk a tiszta 1-(3-fenilpropil)-1*H*-indolt (0,794 g, 3,37 mmol, 68 % termelés), mint szintelen olaj. R_f: 0.75 (hexán:EtOAc 10:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, ArH), 7.53-7.23 (m, 9 H, ArH), 6.72 (dd, 1 H, *J* = 3.1, 0.8 Hz, ArH), 4.26 (t, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂), 2.77 (t, 2

¹⁵⁸ Flaugh, M. E.; Crowell, T. A.; Clemens, J. A.; Sawyer, B. D. *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 63.

¹⁵⁹ US patent, US2004/59131 A1, **2004**.

H, $J = 8\text{ Hz}$, CH_2), 2.34 (qi, 2 H, $J = 7.8\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 141.2, 136.2, 128.7, 128.7, 128.6, 128.0, 126.3, 121.6, 121.2, 119.5, 109.6, 101.3, 45.8, 33.2, 31.7. IR 3085 (w), 3057 (w), 3026 (w), 3004 (w), 2946 (w), 2945 (w), 2870 (w), 1780 (w), 1738 (s), 1717 (s), 1612 (w), 1603 (w), 1511 (m), 1497 (m), 1483 (m), 1464 (s), 1455 (s), 1400 (m), 1377 (s), 1354 (s), 1336 (s), 1315 (s), 1254 (s), 1207 (s), 1179 (m), 1166 (m), 1143 (m), 1143 (m), 1122 (m), 1114 (m), 1080 (m), 1031 (m), 1020 (m), 1004 (w), 952 (w), 928 (w), 909 (w), 885 (m), 855 (w), 838 (w), 821 (w), 811 (w), 802 (w). HRMS (ESI) számított: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236.1434; mért: 236.1440. Az NMR spektrum megfelel az irodalomban leírtaknak.¹⁶⁰

1-Benzil-5-metoxi-1*H*-indol



Irodalmi receptúrát követve,¹⁶¹ 5-metoxi-1*H*-indolt (300 mg, 2,04 mmol, 1 ekv.) oldottunk fel vízmentes EtOH-ban (17 mL), hogy egy halványsárga oldatot adjon. KOH-t (143 mg, 2,60 mmol, 1,25 ekv.) adtunk az elegyhez, és addig kevertük, míg a bázis fel nem oldódott. Az oldószert bepároltuk. A bepárlás maradékát vízmentes acetonban (17 mL) oldottuk fel, narancssárga oldathoz jutva. Benzil-bromidot (244 μL , 349 mg, 2,04 mmol, 1 ekv.) adtunk hozzá, ekkor fehér csapadék vált ki. 15 percig kevertettük, majd a szilárd anyagot szűréssel távolítottuk el. A tiszta oldatot bepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (SiO_2 , 5 % Et_2O pentánban), így jutottunk 1-benzil-5-metoxi-1*H*-indolhoz (199 mg, 0,839 mmol, 41 % termelés), mint sárgás szilárd anyag. R_f : 0.33 (5% Et_2O pentánban). Op.: 69-72 °C Irodalmi: 66-68 °C.¹⁶² ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.24 (m, 3 H, ArH), 7.20-7.09 (m, 5 H, ArH), 6.85 (ddd, 1 H, $J = 8.8, 2.5, 0.3\text{ Hz}$, ArH), 6.49 (dd, 1 H, $J = 3.1, 0.8\text{ Hz}$, ArH), 5.31 (s, 2 H, Bz CH_2), 3.86 (s, 3 H, OCH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 154.1, 137.6, 129.1, 128.9, 128.8, 127.6, 126.7, 112.0, 110.5, 102.6, 101.2, 55.9, 50.3.¹⁶³ IR 3063 (w), 3030 (w), 2995 (w), 2935 (w), 2917 (w), 2853 (w), 2853 (w), 2852 (w), 2831 (w), 1622 (w), 1576 (w), 1486 (s), 1448 (m), 1398 (w), 1356 (w), 1347 (w), 1297 (w), 1255 (m), 1238

¹⁶⁰ Jorapur, Y. R.; Jeong, J. M.; Chi, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2435.

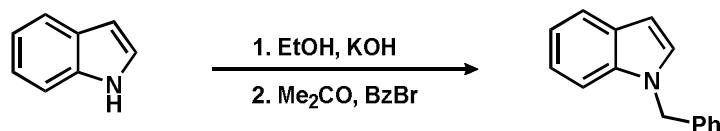
¹⁶¹ Ottoni, O.; Cruz, R.; Alves, R. *Tetrahedron* **1998**, 54, 13915.

¹⁶² Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Fandrick, K. R.; Lam, H. W.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10780.

¹⁶³ Egy szénjel nem vált el.

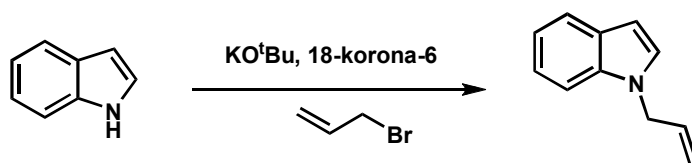
(s), 1192 (w), 1183 (w), 1149 (s), 1132 (m), 1030 (m), 836 (w), 797 (m), 752 (m), 718 (s), 717 (s), 705 (s), 704 (s), 627 (w). Az NMR spektrum megfelel az irodalomban leírtaknak.¹⁶²

1-Benzil-1*H*-indol



Irodalmi receptúrát követve,¹⁶¹ 1*H*-indolt (1,17 g, 10,0 mmol, 1,00 ekv.) oldottunk fel vízmentes EtOH-ban (50 mL). KOH-ot (566 mg, 10,0 mmol, 1,00 ekv.) adtunk hozzá és addig kevertettük, míg a bázis fel nem oldódott, majd az oldószert csökkentett nyomáson bepárooltuk. A desztillálási maradékot acetonban (30 mL) oldottuk fel, majd benzil-bromidot (1,71 g, 10,0 mmol, 1,00 ekv.) adtunk hozzá, ekkor hőképződés és csapadékkiválás volt tapasztalható. 30 perc elteltével a szilárd anyagot kiszűrtük az elegyből, az illó komponenseket csökkentett nyomáson eltávolítottuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (SiO₂, hexán), hogy 1-benzil-1*H*-indolt (**1m**) (586 mg, 2,80 mmol 28% termelés) kapjunk, mint fehér szilárd anyag. R_f 0.75 (hexán:EtOAc 10:1) Op.: 42-43°C, Irodalmi: 41-43°C,¹⁶⁴ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, ArH), 7.41-7.09 (m, 9 H, ArH), 6.59 (d, 1 H, *J* = 5 Hz, ArH), 5.35 (s, 2 H, Bz CH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 137.6, 136.3, 128.8, 128.3, 127.6, 126.8, 121.7, 121.0, 119.6, 109.7, 101.7, 50.1. IR 3099 (w), 3087 (w), 3086 (w), 3056 (w), 3030 (w), 3029 (w), 2919 (w), 2858 (w), 1613 (w), 1612 (w), 1512 (s), 1496 (m), 1485 (m), 1464 (s), 1455 (s), 1439 (m), 1398 (m), 1357 (s), 1335 (s), 1318 (s), 1302 (s), 1256 (m), 1235 (w), 1208 (w), 1197 (m), 1182 (s), 1079 (w), 1062 (w), 1046 (w), 1030 (m), 1012 (m), 884 (w), 842 (w), 822 (w). MS (ESI) számított: C₁₅H₁₄N⁺ [M+H]⁺ 208.1121; mért: 208.1122, Az NMR spektrum megfelel az irodalomban leírtaknak.¹⁶⁵

1-Allil-1*H*-indol

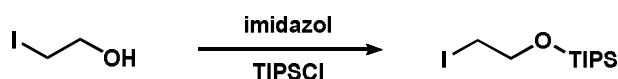


¹⁶⁴ Gribble, G. W.; Leiby, R. W.; Sheehan, M. N. *Synthesis* **1977**, 856.

¹⁶⁵ Kim, J.; Kim, H.; Chang, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3924.

Irodalmi receptúrát követve,¹⁶⁶ kálium-*terc*butoxidot (1234 mg, 11,00 mmol, 1,1 ekv.) adtunk 18-korona-6 (26,4 mg, 0,100 mmol, 0,01 ekv.) THF-es (25 mL) oldatához. Keverés közben indolt (1,17 g, 10,0 mmol, 1 ekv.) adtunk az elegyhez egy adagban. 0°C-osra hűtöttük, majd allil-bromid (952 µl, 11,0 mmol, 1,1 ekv.) THF-es (10 mL) oldatát csepegtettük bele. 4 óra kevertetés után vizet (20 mL) adtunk a reakcióelegyhez, majd a fázisokat elválasztottuk. A vizes fázist éterrel (2x20 mL) mostuk, majd az egyesített szerves fázist cc. NaCl oldattal mostuk és MgSO₄-on szárítottuk. Az illó komponenseket csökkentett nyomáson eltávolítottuk, majd a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, így jutottunk 1-allil-1*H*-indol és 1,3-diallil-1*H*-indol keverékéhez (1,24 g, ~4:1). Rövidutas desztillációval (Kugelrohr, 104-105 °C, 0,4 mbar) jutottunk 1-allil-1*H*-indolhoz (95% tisztaság, 266 mg, 1,69 mmol, 17 % termelés). R_f: 0.60 (hexán:EtOAc 10:1), a melléktermékkel azonos. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, 1 H, *J* = 6.7, ArH), 7.42 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.31 (t, 1 H, *J* = 7.0 Hz, ArH), 7.22 (t, 1 H, *J* = 6.5 Hz, ArH), 7.18 (d, 1 H, *J* = 3.3 Hz, ArH), 6.63 (dd, 1 H, *J* = 3.2, 0.8 Hz), 6.13-6.02 (m, 1 H, allil H), 5.31-5.14 (m, 2 H, allil CH₂), 4.80 (dt, 2 H, *J* = 5.4, *J* = 1.4, allil CH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 136.2, 133.6, 128.8, 127.9, 121.6, 121.1, 119.5, 117.3, 109.7, 101.5, 48.9. NMR spektrum megfelel az irodalomban leírtaknak.¹⁶⁷

(2-Jódetoxi)triizopropilszilán



Irodalmi receptúrát követve,¹⁶⁸ 2-jódetanol (1,10 mL, 10,0 mmol, 1 ekv.) adtunk imidazol (0,885 g, 13,0 mmol, 1,3 ekv.) DMF-es (5 mL) oldatához N₂ atmoszféra alatt, 0°C-on. Klórtriizopropilszilánt (2,75 mL, 13,0 mmol, 1,3 ekv.) csepegtettünk az elegybe. Egy óra elteltével a kiváló fehér csapadék hatására az elegy sűrű szuszpenzióvá alakult. A jégűtést eltávolítottuk és további 1 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Ezután vizet (5 mL) adtunk hozzá, melytől a szilárd anyag feloldódott. A szerves fázist elválasztottuk és szilikapadon pentánnal (100 mL) átmostuk. A pentánt csökkentett nyomáson elpárologtattuk, majd a terméket vákuum alatt szárítottuk, hogy (2-jódetoxi)triizopropilszilánt (3,21 g, 9,78 mmol, 98 % termelés) kapjunk, szintelen olaj formájában. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H, CH₂), 3.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH₂), 1.11-0.88 (m, 21 H, TIPS). ¹³C NMR (101 MHz,

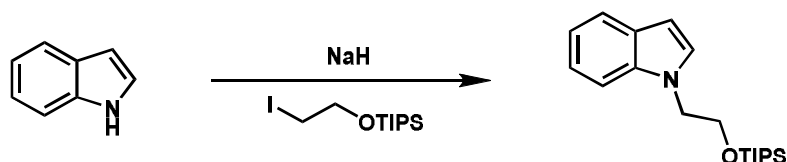
¹⁶⁶ Guida, W. C.; Mathre, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3172.

¹⁶⁷ Choy, P. Y.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *76*, 80.

¹⁶⁸ Bode, J. W.; Carreira, E. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6410.

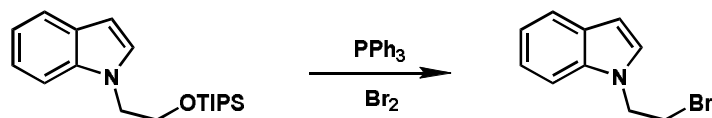
CDCl_3) δ 64.6, 18.0, 12.1, 6.9. IR 2958 (m), 2942 (m), 2891 (w), 2866 (m), 1464 (m), 1384 (w), 1275 (w), 1249 (w), 1190 (w), 1169 (w), 1123 (s), 1092 (s), 1069 (s), 1013 (w), 999 (m), 943 (w), 920 (w), 882 (s), 857 (w). NMR spektrum megfelel az irodalomban leírtaknak.¹⁶⁸

1-(2-((Triizopropilszilil)oxi)etil)-1*H*-indol



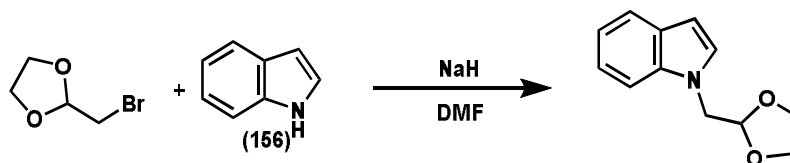
1*H*-indolt (0,843 g, 7,20 mmol, 1,2 ekv.) *N,N*-dimetilformamidban (6 mL) oldottunk fel, majd NaH-et (60 % ásványi olajban, 0,360 g, 9,00 mmol, 1,33 ekv., 1,25 ekv. az indolhoz képest) adtunk hozzá erőteljes kevertetés mellett, majd egy órát kevertettük szobahőmérsékleten. További DMF-et (18 mL) adtunk hozzá, hogy a kivált csapadék feloldódjon és egy zöldes oldatot adjon. 0 °C-ra hűtöttük az elegyet és (2-jódetoxi)triizopropilszilánt (1,97 g, 6,00 mmol, 1 ekv.) csepegtettünk hozzá. Éjszakán át kevertettük, amikor is lassan szobahőmérsékletre melegedett. Víz (20 mL) adtunk az elegyhez, és etil-acetáttal (3 x 25 mL) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel (10 mL) cc. NaCl oldattal (3x10 mL) mostuk, majd magnézium szulfáton szárítottuk. Az oldószert eltávolítottuk és a nyers terméket vákuum alatt kevertetve szárítottuk. A nyers NMR és VRK nem mutatta az alkilezőszer jelenlétét (10:1 hexán: EtOAc, R_f termék: 0,7). A flash kromatográfia (SiO_2 , 1% to 10% EtOAc hexánban) 1-(2-((triizopropilszilil)oxi)etil)-1*H*-indolt (1,56 g, 4,91 mmol, 82 % termelés) adott mint színtelen olaj, R_f : 0.65 (hexán:EtOAc 10:1) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (m, 1 H, ArH), 7.38 (dd, 1 H, $J = 8.2, 0.8$ Hz, ArH), 7.25-7.19 (m, 2H, ArH) 7.13 (m, 1 H, ArH), 6.52 (dd, 1 H, $J = 3.1, 0.8$ Hz, ArH), 4.30 (t, 2 H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 4.04 (t, 2 H, $J = 5.8$ Hz, CH_2), 1.17-0.85 (m, 21 H, TIPS). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 136.1, 128.7, 128.6, 121.3, 120.9, 119.2, 109.3, 101.0, 62.8, 48.8, 17.9, 11.9. IR 3056 (w), 2942 (m), 2891 (m), 2865 (s), 1514 (w), 1464 (s), 1439 (w), 1400 (w), 1387 (w), 1360 (w), 1334 (w), 1317 (m), 1250 (w), 1200 (w), 1115 (s), 1077 (m), 1013 (m), 997 (w), 923 (m), 883 (s), 819 (w). HRMS (ESI) számított: $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NOSi}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 318.2248; mért: 318.2236.

1-(2-Brómetil)-1*H*-indol



Egy leírt receptúrát módosítva,¹⁶⁹ brómot (0,170 mL, 3,30 mmol, 1,1 ekv.) csepegtettünk 5 perc alatt trifenilfoszfán (866 mg, 3,30 mmol, 1,1 ekv.) DCM-es (3 mL) oldatához, nitrogén atmoszférában, halványbarna sűrű szuszpenziót kapva. Az elegyet 15 percen át kevertettük, majd 1-(2-((triizopropilszilil)oxi)etil)-1*H*-indol (953 mg, 3,00 mmol, 1 ekv.) DCM-es (3 mL) oldatát csepegtettük hozzá. 48 órával később a halványsárga oldatból a VRK analízis nem mutatta ki a kiindulási anyagot. Víz (10 mL) adtunk a reakcióhoz, a fázisokat elválasztottuk, majd a vizes fázist vízzel (2x10 mL) mostuk, MgSO₄-on szárítottuk. Az oldószert bepároltuk, a bepárlási maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (SiO₂, hexán/EtOAc, 95/5-től 85/15-ig), hogy tiszta 1-(2-brómetil)-1*H*-indolt (534 mg, 2,38 mmol, 79 % termelés) kapjunk, mint színtelen olaj. R_f: 0.45 (hexán : EtOAc 10:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.63 (m, 1 H, ArH), 7.41-7.25 (m, 2 H, ArH), 7.23-7.15 (m, 2 H, ArH), 6.58 (dd, 1 H, *J* = 3.2, 0.8 Hz, ArH), 4.59-4.49 (m, 2 H, CH₂), 3.72-3.62 (m, 2 H, CH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 135.7, 128.8, 127.9, 122.0, 121.3, 119.9, 108.9, 102.0, 48.0, 29.8. IR 3101 (w), 3100 (w), 3086 (w), 3053 (w), 3027 (w), 2962 (w), 2961 (w), 2917 (w), 1612 (w), 1514 (m), 1485 (m), 1477 (m), 1464 (s), 1453 (m), 1452 (m), 1436 (m), 1399 (m), 1355 (m), 1334 (m), 1314 (s), 1279 (m), 1241 (s), 1232 (m), 1218 (m), 1196 (m), 1166 (m), 1158 (m), 1119 (w), 1089 (w), 1040 (w), 1013 (m), 927 (w), 884 (m), 847 (w). HRMS (ESI) számított: C₁₀⁷⁹BrH₁₁N⁺ [M+H]⁺ 224.0069; mért: 224.0072 Az NMR spektrum megfelel az irodalomban leírtaknak¹⁶⁹

1-((1,3-Dioxolán-2-il)metil)-1*H*-indol



1*H*-indolt (**156**) (586 mg, 5,00 mmol, 1 ekv.) DMF-ban (5 mL) oldottunk fel. Az elegyet 0°C-ra hűtöttük, majd NaH-et (60% ásványi olajban, 300 mg, 7,50 mmol, 1,5 ekv.) adtunk hozzá nitrogénáram mellett. A hűtőközeget eltávolítottuk és a reakciót egy órán át kevertettük szobahőmérsékleten. További DMF-et (15 mL) adtunk hozzá, hogy a kivált fehér csapadék feloldódjon. 2-(brómmetil)-1,3-dioxolánt (0,622 mL, 6,00 mmol, 1,2 ekv.) adtunk hozzá. az elegyet éjszakán át 50°C-on kevertettük, majd lehűtöttük szobahőmérsékletűre és vizet adtunk hozzá. Az elegyet EtOAc-tal (3x25 mL) extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel (25

¹⁶⁹ Bressy, C.; Alberico, D.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13148.

mL) és cc. NaCl oldattal (2x25 mL) mostuk. A MgSO₄-on szárított oldatot bepároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, így kaptunk 1-((1,3-dioxolán-2-il)metil)-1*H*-indolt (680 mg, 3,35 mmol, 67 % termelés) színtelen olaj formájában. R_f: 0.2 (hexán:EtOAc 10:1) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz, ArH), 7.49 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.32-7.07 (m, 3 H, ArH), 6.58 (d, 1 H, *J* = 3.1 Hz, ArH), 5.27 (t, 1 H, *J* = 3.4 Hz, CH₂-CH), 4.37-4.24 (m, 2 H, N-CH₂), 3.81 (m, 4 H, CH₂-CH₂). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 136.8, 129.0, 128.5, 121.6, 120.8, 119.5, 109.8, 102.5, 101.7, 65.3, 49.2. IR 3053 (w), 2973 (w), 2939 (w), 2887 (w), 2886 (w), 1683 (w), 1613 (w), 1514 (m), 1485 (m), 1475 (m), 1464 (s), 1398 (m), 1385 (w), 1366 (w), 1335 (m), 1316 (s), 1259 (m), 1258 (m), 1229 (w), 1228 (w), 1196 (m), 1142 (s), 1141 (s), 1093 (w), 1061 (m), 1036 (s), 1012 (s), 946 (m), 884 (w), 844 (m), 843 (m). HRMS (ESI) számított: C₁₂H₁₄NO₂⁺ [M+H]⁺ 204.1019; mért: 204.1025.

3. 2. 4. A reakciókörülmények optimalálása

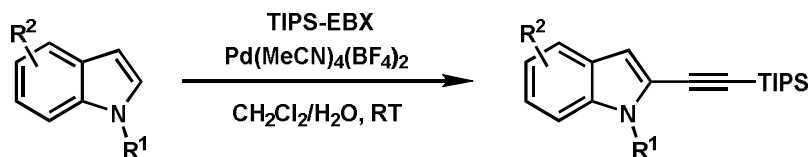
3. 2. 4. 1. Izolált kitermeléssel

A megjelölt oldószerben TIPS-EBX-et oldottunk/szususpendáltunk. 1-metil-1*H*-indolt (**248**) (25 µl, 26 mg, 0,20 mmol, 1 ekv.) mértünk be Hamilton fecskendővel, majd az adalékanyagot adtuk hozzá, végül a szilárd katalizátort. Az elegyet éjszakán át kevertettük, az oldószert bepároltuk, a maradékot EtOAc-tal (10 mL) oldottuk. A szerves fázist 0,1 M NaOH-dal (10 mL), cc. NaHCO₃-tal (10 mL) és cc. NaCl-dal (10 mL) mostuk. MgSO₄-on szárítottuk, majd bepárlást követően oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

3. 2. 4. 2. GC termeléssel

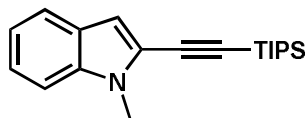
A megjelölt oldószerben TIPS-EBX-et oldottunk/szususpendáltunk. 1-metil-1*H*-indolt (**248**) (25 µl, 26 mg, 0,20 mmol, 1 ekv.) mértünk be Hamilton fecskendővel, majd az adalékanyagot adtuk hozzá, végül a szilárd katalizátort. Az elegyet éjszakán át kevertettük, majd dodekanitrilt (10 µL) adtunk hozzá. A keverékből alapos homogenizálás után mintát vettünk (~100 µL), amelyet 1 mL-es DCM-nal töltött mintásüvegek segítségével mértük meg a GC-ben. A termelést kalibráció segítségével a termék (**249**) és a standard FID jele arányában határoztuk meg.

3. 2. 5. Általános eljárás indolszármazékok szelektív C2 alkinilezésére



Egy 10 mL-es gömblombikban az indolszármazék (0,500 mmol, 1,0 ekv.) és a 1-[(*tri*izopropilszilil)etinil]-1,2-benzjodoxol-3(1*H*)-on (TIPS-EBX, (**151**)) (643 mg, 1,50 mmol, 3 ekv.) DCM-os (5 mL) oldatát kevertettük, levegőatmoszférában, majd vizet (0,1 mL) adtunk hozzá. Végül a katalizátort, Pd(MeCN)₄(BF₄)₂ (4,4 mg, 10 μmol, 2%) szilárd formában juttattuk be, erős kevertetés közben. A lombikot lezártuk, és éjszakán át kevertettük (a reakció jellemzően 4-6 óráig tart), eközben barnássá vált. Az oldószert bepároltuk, a maradékot EtOAc-ban (25 mL) oldottuk, a szerves fázist 0,1 M NaOH-dal (25 mL), cc NaHCO₃-tal és cc. NaCl-dal (25 mL) mostuk. Az oldószert bepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, így jutottunk a tiszta 2 alkinilezett termékhez ¹⁷⁰

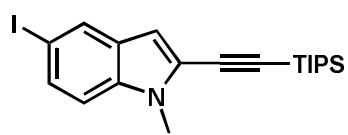
3. 2. 5. 1. 1-Metil-2-((*tri*izopropilszilil)etinil)-1*H*-indol (**249**)



1-metil-1*H*-indolból (**248**) (64 μl, 66 mg, 0,50 mmol) kiindulva, 1-metil-2-((*tri*izopropilszilil)etinil)-1*H*-indolt (**249**) (102 mg, 0,33 mmol, 66%) kaptunk, mint szintelen olaj, oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO₂, hexántól hexán/DCM 90/10-ig), R_f: 0.75 (hexán:EtOAc 10:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (dt, 1 H, *J* = 8.0, 0.9 Hz, ArH), 7.33-7.28 (m, 2 H, ArH), 7.16 (q, 1 H, *J* = 4 Hz, ArH), 6.86 (s, 1 H, ArH), 3.78 (s, 3 H, Me), 1.30-1.09 (m, 21 H, TIPS) ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 137.1, 127.1, 123.1, 122.3, 121.1, 120.1, 109.4, 107.7, 98.2, 97.8, 30.6, 18.8, 11.4. IR 3058 (w), 2942 (s), 2891 (m), 2864 (s), 2150 (s), 1463 (s), 1429 (w), 1383 (m), 1364 (m), 1339 (s), 1317 (m), 1238 (m), 1170 (w), 1152 (w), 1073 (w), 1012 (m), 997 (m), 920 (m), 883 (s), 854 (m). HRMS (ESI) calcd. for C₂₀H₃₀NSi⁺ [M+H]⁺ 312.2142; mért: 312.2147.

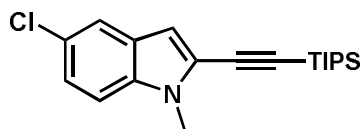
¹⁷⁰ Nincs szükség száraz eszközökre. A kiindulási anyagok barnás-piros, a termékek lilás-kékes színt adnak az anizsaldehydes előhívóval. Sohasem észleltünk a teljes konverziót. A beadagolás sorrendje kiemelkedően fontos a termelés szempontjából.

3. 2. 5. 2. 5-Jód-1-metil-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indol (263)



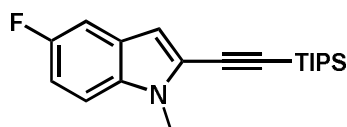
5-jodo-1-metil-1*H*-indolból (129 mg, 0,500 mmol) kiindulva, 5-jód-1-metil-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indolt (148 mg, 0,339 mmol, 68 % termelés) kaptunk, mint fehér szilárd anyag, oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO₂, hexántól hexán/DCM 90/10-ig). *R*_f: 0.85 (hexán:EtOAc 10:1). Op.: 76-78°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, 1 H, *J* = 1.2 Hz, ArH), 7.29 (dd, 1 H, *J* = 8.6, 1.5 Hz, ArH), 6.84 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 6.51 (s, 1 H, ArH), 3.60 (s, 3 H, Me), 1.15-0.88 (m, 21 H, TIPS). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 136.1, 131.3, 129.6, 129.5, 123.1, 111.4, 106.7, 98.7, 97.4, 83.6, 30.7, 18.7, 11.3. IR 2957 (s), 2942 (s), 2891 (m), 2890 (m), 2865 (s), 2154 (m), 1557 (w), 1516 (w), 1465 (s), 1426 (w), 1425 (w), 1383 (m), 1367 (w), 1326 (m), 1274 (w), 1236 (w), 1169 (w), 1147 (w), 1101 (w), 1075 (w), 1063 (w), 1044 (w), 1018 (w), 997 (m), 911 (m), 883 (s). HRMS (ESI) számított: C₂₀H₂₉INSi⁺ [M+H]⁺ 438.1109; mért: 438.1113.

3. 2. 5. 3. 5-Klór-1-metil-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indol (264)



5-klór-1-metil-1*H*-indolból (83 mg, 0,50 mmol) kiindulva, 5-klór-1-metil-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indolt (94,2 mg, 0,272 mmol, 54 % termelés) kaptunk, mint fehér szilárd anyag, oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO₂, hexántól hexán/DCM 90/10-ig). Op.: 36-38°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, 1 H, *J* = 1.4 Hz, ArH), 7.03-6.95 (m, 2 H, ArH), 6.53 (s, 1 H, ArH), 3.61 (s, 3 H, Me), 1.11-0.87 (m, 21 H, TIPS). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 135.5, 127.9, 125.8, 123.7, 123.4, 120.2, 110.4, 107.1, 98.7, 97.5, 30.8, 18.7, 11.3. IR 2943 (s), 2892 (w), 2865 (s), 2362 (w), 2341 (w), 2331 (w), 2153 (m), 1467 (s), 1427 (w), 1384 (m), 1330 (m), 1272 (w), 1235 (w), 1169 (w), 1160 (w), 1146 (w), 1101 (w), 1064 (m), 1017 (w), 997 (w), 923 (m), 883 (s), 866 (w). HRMS (ESI) számított: C₂₀ClH₂₉NSi⁺ [M+H]⁺ 346.1752; mért: 346.1753.

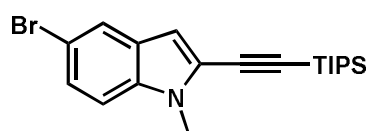
3. 2. 5. 4. 5-Fluor-1-metil-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indol (262)



5-fluor-1-metil-1*H*-indolból (74,6 mg, 0,500 mmol) kiindulva, 5-fluor-1-metil-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indolt

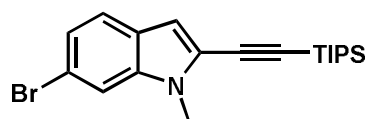
(74 mg, 0,23 mmol, 45 % termelés) kaptunk mint sárga olaj, oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO₂, hexán). R_f: 0.30 (Hexán) 0.9 (hexán/EtOAc 10:1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03-6.95 (m, 2 H, ArH), 6.81 (td, 1 H, *J* = 9.1, 2.5 Hz, ArH), 6.55 (d, 1 H, *J* = 0.7 Hz, ArH), 3.61 (s, 3H, Me), 1.16-0.87 (m, 21 H, TIPS). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.3 (d, *J* C-F = 233 Hz), 133.8, 127.1 (d, *J* C-F = 10 Hz), 123.8, 111.7 (d, *J* C-F = 26 Hz), 110.1 (d, *J* C-F = 9.4 Hz), 107.4 (d, *J* C-F = 5.8 Hz), 105.5(d, *J* C-F = 23 Hz), 98.4, 97.7, 30.8, 18.7, 11.3. IR 2943 (m), 2891 (w), 2865 (m), 2151 (m), 1624 (w), 1580 (w), 1477 (s), 1430 (w), 1389 (m), 1366 (w), 1342 (m), 1282 (m), 1232 (w), 1191 (s), 1130 (w), 1116 (m), 1101 (w), 1073 (w), 1017 (w), 997 (m), 955 (m), 921 (w), 883 (s), 853 (m). HRMS (ESI) számított: C₂₀FH₂₉NSi⁺ [M+H]⁺ 330.2048; mért: 330.2039.

3. 2. 5. 5. 5-Bróm-1-metil-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indol (265)



5-bróm-1-metil-1*H*-indolból (105 mg, 0,500 mmol) kiindulva, 5-bróm-1-metil-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indolt (105 mg, 0,269 mmol, 54 % termelés) kaptunk, mint fehér szilárd anyag, oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO₂, hexán). R_f: 0.70 (hexán:EtOAc 10:1) Op.: 59-60°C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (s, 1 H, ArH), 7.13 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz, ArH), 6.93 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz, ArH), 6.52 (s, 1 H, ArH), 3.60 (s, 3 H, Me), 1.05-0.89 (m, 21 H, TIPS). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 135.7, 128.6, 125.9, 123.5, 123.3, 113.4, 110.8, 106.9, 98.7, 97.4, 30.8, 18.7, 11.3. IR 2943 (s), 2890 (w), 2865 (s), 2362 (m), 2341 (w), 2335 (w), 2153 (m), 1517 (w), 1494 (m), 1466 (s), 1426 (w), 1386 (w), 1366 (w), 1330 (m), 1283 (w), 1272 (w), 1238 (m), 1191 (w), 1170 (w), 1141 (w), 1131 (w), 1124 (w), 1101 (w), 1074 (w), 1052 (w), 1014 (w), 998 (w), 951 (w), 916 (m), 884 (s), 866 (w), 857 (w), 837 (w), 826 (w), 812 (w). HRMS (ESI) számított: C₂₀⁷⁹BrH₂₉NSi⁺ [M+H]⁺ 390.1247; mért: 390.1252.

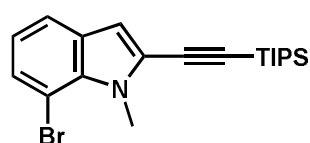
3. 2. 5. 6. 6-Bróm-1-metil-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indol (266)



6-bróm-1-metil-1*H*-indolból (105 mg, 0,500 mmol) kiindulva, 6-bróm-1-metil-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indolt (140 mg, 0,359 mmol, 72 % termelés) kaptunk, mint barna olaj, oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO₂, hexán), R_f: 0.80 (hexán:EtOAc 10:1) ¹H

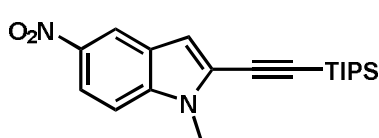
NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (m, 2 H, ArH), 7.01 (d, 1 H, J = 8.4 Hz, ArH), 6.55 (s, 1 H, ArH), 3.57 (s, 3 H, Me), 1.07-0.86 (m, 21 H, TIPS). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 137.8, 125.9, 123.4, 123.0, 122.2, 116.9, 112.4, 107.8, 98.6, 97.6, 30.7, 18.7, 11.3; IR 2942 (m), 2891 (w), 2864 (m), 2151 (m), 1605 (w), 1464 (s), 1383 (w), 1339 (m), 1330 (m), 1229 (w), 997 (w), 922 (w), 883 (s), 855 (m), 808 (s). HRMS (ESI) számított: C₂₀⁷⁹BrH₂₉NSi⁺ [M+H]⁺ 390.1247; mért: 390.1243.

3. 2. 5. 7. 7-Bróm-1-metil-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indol (267)



7-bróm-1-metil-1*H*-indolból (105 mg, 0,500 mmol) kiindulva, 7-bróm-1-metil-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indolt (141 mg, 0,361 mmol, 72 % termelés) kaptunk, mint fehér szilárd anyag, oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO₂, hexán). R_f: 0.95 (hexán/EtOAc 10/1). Op.: 39-42°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (dd, 1 H, J = 7.9, 0.9 Hz, ArH), 7.37 (dd, 1 H, J = 7.6, 0.9 Hz, ArH), 6.90 (t, 1 H, J = 7.7 Hz, ArH), 6.76 (s, 1 H, ArH), 4.22 (s, 3 H, Me), 1.05-1.23 (m, 21 H, TIPS). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 133.5, 130.1, 128.2, 124.7, 121.1, 120.4, 108.2, 103.8, 99.2, 97.6, 34.0, 18.7, 11.3. IR 2942 (s), 2891 (w), 2865 (s), 2153 (m), 1557 (w), 1483 (w), 1463 (m), 1449 (m), 1406 (w), 1381 (w), 1368 (w), 1347 (m), 1317 (s), 1308 (m), 1208 (w), 1162 (w), 1099 (s), 1073 (w), 1055 (w), 1017 (w), 997 (m), 922 (m), 883 (s). HRMS (ESI) számított: C₂₀⁷⁹BrH₂₉NSi⁺ [M+H]⁺ 390.1247; mért: 390.1232.

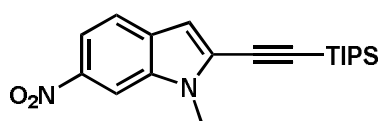
3. 2. 5. 8. 1-Metil-5-nitro-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indol (268)



1-metil-5-nitro-1*H*-indolból (88 mg, 0,50 mmol) kiindulva, 1-metil-5-nitro-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indolt (86 mg, 0,24 mmol, 48 % termelés) kaptunk mint sárga kristályos anyag, oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO₂, hexántól hexán/DCM 8/2-ig, majd hexán/EtOAc 98/2-től 95/5-ig) R_f: 0.65 (hexán:EtOAc 10:1). Op.: 57-59°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, 1 H, J = 2.2 Hz, ArH), 8.15 (dd, 1 H, J = 9.1, 2.2 Hz, ArH), 7.30 (d, 1 H, J = 9.1 Hz, ArH), 6.94 (s, 1 H, ArH), 3.88 (s, 3 H, Me), 1.18 (m, 21 H, TIPS). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142.1, 139.6, 126.2, 125.8, 118.5, 118.1, 109.7, 109.3, 100.4, 96.4, 31.1, 18.7, 11.2, IR 2942 (w), 2890 (w), 2865 (w), 2360 (w), 2343 (w), 2154 (w), 1520 (m), 1463 (m), 1390

(w), 1348 (m), 1329 (s), 1068 (m), 997 (w), 883 (m), 784 (w), 752 (m), 721 (s), 677 (m), 662 (m), 647 (m), 617 (m), 574 (w), 512 (m), 498 (m), 491 (s), 461 (s), 445 (m), 430 (s), 403 (s). HRMS (ESI) számított: $C_{20}H_{29}N_2O_2Si^+$ $[M+H]^+$ 357.1993; mért: 357.1997.

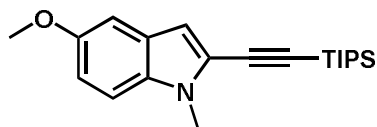
3. 2. 5. 9. 1-Metil-6-nitro-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indol (270)



1-metil-6-nitro-1*H*-indolból (88 mg, 0,50 mmol) kiindulva, 1-metil-6-nitro-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indolt (81 mg, 0,23 mmol, 45 % termelés) kaptunk, mint barna szilárd

anyag oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO_2 , hexántól hexán/DCM 70/30-ig) R_f : 0.70 (hexán/EtOAc 10/1). Op.: 89-96°C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, 1 H, J = 1.8 Hz, ArH), 7.93 (dd, 1 H, J = 8.8, 2.0 Hz, ArH), 7.53 (d, 1 H, J = 8.8 Hz, ArH), 6.77 (d, 1 H, J = 0.7 Hz, ArH), 3.84 (s, 3 H, Me), 1.20-0.94 (m, 21 H, TIPS). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 143.9, 135.6, 131.8, 128.0, 120.8, 115.5, 108.0, 106.4, 101.5, 96.5, 31.1, 18.7, 11.3. IR 2956 (m), 2941 (m), 2889 (w), 2864 (m), 2154 (w), 1751 (w), 1519 (m), 1503 (s), 1463 (s), 1385 (w), 1362 (m), 1344 (s), 1330 (s), 1300 (m), 1256 (w), 1235 (m), 1234 (m), 1143 (w), 1129 (m), 1072 (m), 1063 (m), 1039 (w), 1020 (m), 1012 (m), 996 (m), 922 (w), 883 (s), 862 (w), 844 (w), 822 (m). HRMS (ESI) számított: $C_{20}H_{29}N_2O_2Si^+$ $[M+H]^+$ 357.1993; mért: 357.1990.

3. 2. 5. 10. 5-Metoxi-1-metil-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indol (269)

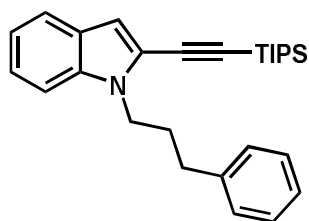


5-metoxi-1-metil-1*H*-indolból (81 mg, 0,50 mmol) kiindulva, 5-metoxi-1-metil-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indolt (94,5 mg, 0,277 mmol, 55 % termelés) kaptunk, mit

barnás szilárd anyag, oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO_2 , hexántól hexán/DCM 90/10-ig) erősen fluoreszcens foltot adva a VRK-n. R_f : 0.75 (hexán/EtOAc 10/1). Op.: 113-118°C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (d, 1 H, J = 6.4 Hz, ArH), 7.02 (d, 1 H, J = 2.3 Hz, ArH), 6.95 (d, 1 H, J = 2.4 Hz, ArH), 6.72 (d, 1 H, J = 0.8 Hz, ArH), 3.86 (s, 3 H, Me), 3.81 (s, 3 H, Me), 1.19 (m, 21 H, TIPS). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 154.5, 132.6, 127.3, 122.7, 113.9, 110.2, 107.1, 102.0, 98.3, 97.6, 55.8, 30.7, 18.7, 11.4. IR 2944 (m), 2891 (w), 2865 (m), 2834 (w), 2146 (m), 1621 (w), 1518 (w), 1474 (m), 1464 (m), 1429 (m), 1385 (w), 1366 (w), 1349

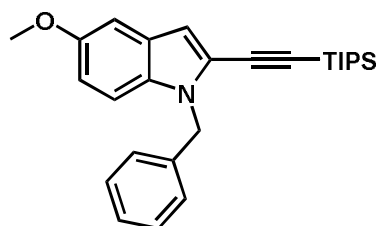
(m), 1293 (m), 1265 (m), 1242 (m), 1215 (s), 1179 (m), 1163 (w), 1142 (m), 1101 (w), 1072 (w), 1030 (m), 1018 (w), 996 (m), 946 (w), 921 (w), 883 (s), 846 (m), 804 (m). HRMS (ESI) számított: $C_{21}H_{32}NOSi^+$ $[M+H]^+$ 342.2248; mért: 342.2253.

3. 2. 5. 11. 1-(3-fenilpropil)-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indol (261)



1-(3-fenilpropil)-1*H*-indolból (0,118 g, 0,500 mmol) kiindulva, 1-(3-fenilpropil)-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indolt (0,120 g, 0,289 mmol, 58 % termelés) kaptunk, mint sárga olaj, oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO_2 , hexán-tól hexán/DCM 80/20-ig). R_f : 0.75 (hexán:EtOAc 10:1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (dd, 1 H, $J = 7.9, 0.8$ Hz, ArH), 7.12-6.88 (m, 8 H, ArH), 6.62 (d, 1 H, $J = 0.6$ Hz, ArH), 4.12 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz, CH_2), 2.52-2.46 (m, 2 H, CH_2), 1.97 (m, 2 H, CH_2), 1.10-0.85 (m, 21 H, TIPS). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 154.6, 137.7, 132.0, 128.6, 127.7, 127.3, 126.7, 122.5, 114.0, 110.8, 107.8, 102.1, 98.2, 98.0, 44.3, 33.4, 31.8, 18.8, 11.4. IR 3057 (w), 2942 (s), 2865 (s), 2361 (w), 2341 (w), 2152 (m), 1520 (w), 1458 (s), 1388 (m), 1346 (m), 1216 (w), 1166 (w), 1073 (w), 996 (m), 922 (m), 883 (s), 851 (m). HRMS (ESI) számított: $C_{28}H_{38}NSi^+$ $[M+H]^+$ 416.2768; mért: 416.2762.

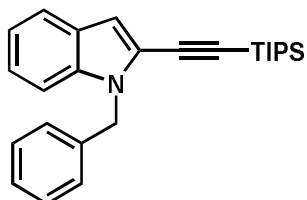
3. 2. 5. 12. 1-Benzil-5-metoxi-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indol (273)



1-benzil-5-metoxi-1*H*-indolból (119 mg, 0,500 mmol) kiindulva, 1-benzil-5-metoxi-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indolt (86 mg, 0,21 mmol, 41 % termelés) kaptunk, mint barnás-sárga olaj, oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO_2 , hexántól hexán/DCM 90/10-ig). R_f : 0.70 (hexán:EtOAc 10:1), 0.35 (hexán:EtOAc 20:1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16-6.95 (m, 6 H, ArH), 6.90 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz, ArH), 6.73 (dd, 1 H, $J = 8.9, 2.5$ Hz, ArH), 6.66 (d, 1 H, $J = 0.8$ Hz, ArH), 5.30 (s, 2 H, Bz CH_2), 3.72 (s, 3 H, OMe), 1.10-0.89 (m, 21 H, TIPS). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 154.6, 137.7, 132.0, 128.6, 127.7, 127.3, 126.7, 122.5, 114.1, 110.8, 107.9, 102.1, 98.3, 98.1, 55.8, 48.1, 18.7, 11.3; IR 2942 (m), 2891 (w), 2864 (m), 2148 (m), 1789 (w), 1624 (w), 1475 (s), 1453 (s), 1392 (m),

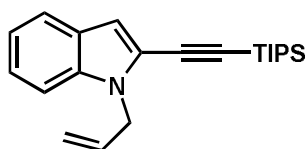
1346 (m), 1294 (m), 1222 (s), 1175 (m), 1134 (w), 1113 (m), 1037 (m), 997 (m), 883 (s), 836 (m). HRMS (ESI) számított: $C_{27}H_{36}NOSi^+$ $[M+H]^+$ 418.2561; mért: 418.2563.

3. 2. 5. 13. 1-Benzil-2-((triizopropilszilil)etnil)-1*H*-indol (271)



1-benzil-1*H*-indolból (104 mg, 0,500 mmol) kiindulva, 1-benzil-2-((triizopropilszilil)etnil)-1*H*-indolt (79,8 mg, 0,205 mmol, 41 % termelés) kaptunk mint barnás olaj, oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO_2 , hexán-tól hexán/DCM 90/10-ig). R_f : 0.65 (hexán:EtOAc 20:1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz, ArH), 7.19-6.98 (m, 8 H, ArH), 6.78 (s, 1 H, ArH), 5.37 (s, 2 H, Bz CH_2), 1.07-0.92 (m, 21 H, TIPS). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 137.6, 136.7, 128.6, 127.3, 126.8, 123.3, 122.2, 121.2, 120.3, 110.0, 108.4, 98.2, 98.2, 47.9, 18.7, 11.3. IR 3062 (w), 3032 (w), 2942 (s), 2891 (m), 2864 (s), 2150 (m), 1606 (w), 1455 (s), 1388 (m), 1342 (s), 1316 (m), 1213 (w), 1163 (w), 1075 (w), 999 (m), 919 (w), 883 (s), 851 (w).¹⁷¹ HRMS (ESI) számított: $C_{26}H_{34}NSi^+$ $[M+H]^+$ 388.2455; mért: 388.2436.

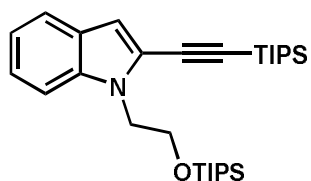
3. 2. 5. 14. 1-Allil-2-((triizopropilszilil)etnil)-1*H*-indol (272)



1-allil-1*H*-indolból (79 mg, 0.50 mmol) kiindulva, 1-allil-2-((triizopropilszilil)etnil)-1*H*-indolt (74 mg, 0,22 mmol, 44 % termelés) kaptunk sárga olajként, oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO_2 , hexán). R_f : 0.70 (hexán:EtOAc 20:1) 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (dt, 1 H, $J = 8.0, 0.9$ Hz, ArH), 7.10-7.03 (m, 2 H, ArH), 6.93 (m, 1 H, ArH), 6.64 (m, 1 H, ArH), 5.82-5.73 (m, 1 H, allyl H), 4.97 (dq, 1 H, $J = 10.3, 1.5$ Hz, allyl CH_2), 4.82 (m, 1 H, allyl CH), 4.70 (dt, 2 H, $J = 5.1, 1.7$ Hz, allyl CH_2), 1.06-0.81 (m, 21 H, TIPS). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 136.5, 133.1, 127.2, 123.1, 121.8, 121.1, 120.2, 116.7, 109.9, 108.1, 97.9, 97.8, 46.7, 18.7, 11.4; IR 2942 (s), 2891 (m), 2865 (s), 2361 (w), 2341 (w), 2150 (s), 1458 (s), 1388 (m), 1343 (m), 1316 (m), 1216 (w), 1165 (w), 1073 (w), 996 (m), 922 (m), 883 (s), 851 (m). HRMS (ESI) számított: $C_{22}H_{32}NSi^+$ $[M+H]^+$ 338.2299; mért: 338.2300.

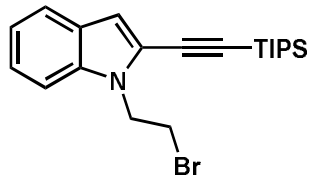
3. 2. 5. 15. 2-((Triizopropilszilil)etnil)-1-(2-((triizopropilszilil)oxi)etil)-1*H*-indol (274)

¹⁷¹ Egy szénjel nem vált el.



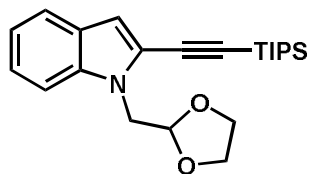
1-(2-((triisopropilszilil)oxi)etil)-1*H*-indolból (159 mg, 0,500 mmol) kiindulva, 2-((triisopropilszilil)etinil)-1-(2-((triisopropilszilil)oxi)etil)-1*H*-indolt (170 mg, 0,341 mmol, 68 % termelés) kaptunk, mint színtelen olaj, oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO₂, hexán-tól hexán/DCM 90/10-ig). R_f: 0.70 (hexán:EtOAc 20:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz, ArH), 7.17 (dd, 1 H, *J* = 8.3, 0.7 Hz, ArH), 7.06-7.01 (m, 1 H, ArH), 6.92-6.87 (m, 1 H, ArH), 6.61 (d, 1 H, *J* = 0.7 Hz, ArH), 4.22 (t, 2 H, *J* = 6.3 Hz, CH₂), 3.85 (t, 2 H, *J* = 6.2 Hz, CH₂), 1.03-0.94 (m, 21H, TIPS), 0.87-0.67 (m, 21 H, TIPS). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 137.3, 127.0, 123.0, 121.5, 120.9, 120.0, 110.1, 108.3, 98.3, 97.6, 62.7, 46.7, 18.7, 17.9, 11.9, 11.4; IR 2942 (s), 2891 (w), 2865 (s), 2150 (m), 1459 (m), 1388 (w), 1366 (w), 1344 (w), 1318 (w), 1250 (w), 1166 (w), 1123 (m), 1072 (w), 1015 (w), 997 (m), 936 (w), 921 (w), 882 (s). HRMS (ESI) számított: C₃₀H₅₂NOSi₂⁺ [M+H]⁺ 498.3582; mért: 498.3589.

3. 2. 5. 16. 1-(2-Brómetil)-2-((triisopropilszilil)etinil)-1*H*-indol (275)



1-(2-brómetil)-1*H*-indolból (112 mg, 0,500 mmol) kiindulva, 1-(2-brómetil)-2-((triisopropilszilil)etinil)-1*H*-indolt (124 mg, 0,307 mmol, 61 % termelés) kaptunk, mint színtelen olaj, oszlopkromatográfiás tisztítás után (SiO₂, hexántól hexán/DCM 90/10-ig). R_f: 0.65 (hexán:EtOAc 20:1), R_f: 0.30 (hexán). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz, ArH), 7.13-7.03 (m, 2 H, ArH), 6.93 (m, 1 H, ArH), 6.63 (s, 1 H, ArH), 4.41 (t, 2 H, *J* = 7.7 Hz, CH₂), 3.41 (t, 2 H, *J* = 7.8 Hz, CH₂), 1.10-0.77 (m, 21 H, TIPS). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 136.3, 127.2, 123.6, 121.4, 121.3, 120.6, 109.3, 108.9, 98.7, 97.4, 45.7, 28.6, 18.8, 11.4. IR 3059 (w), 2942 (s), 2890 (m), 2864 (s), 2150 (m), 1480 (w), 1457 (s), 1437 (w), 1386 (m), 1367 (m), 1340 (s), 1316 (m), 1281 (w), 1233 (w), 1219 (m), 1177 (w), 1160 (m), 1073 (w), 1016 (m), 997 (m), 919 (w), 882 (s), 857 (m), 843 (w). HRMS (ESI) számított: C₂₁⁷⁹BrH₃₁NSi⁺ [M+H]⁺ 404.1404; mért: 404.1389.

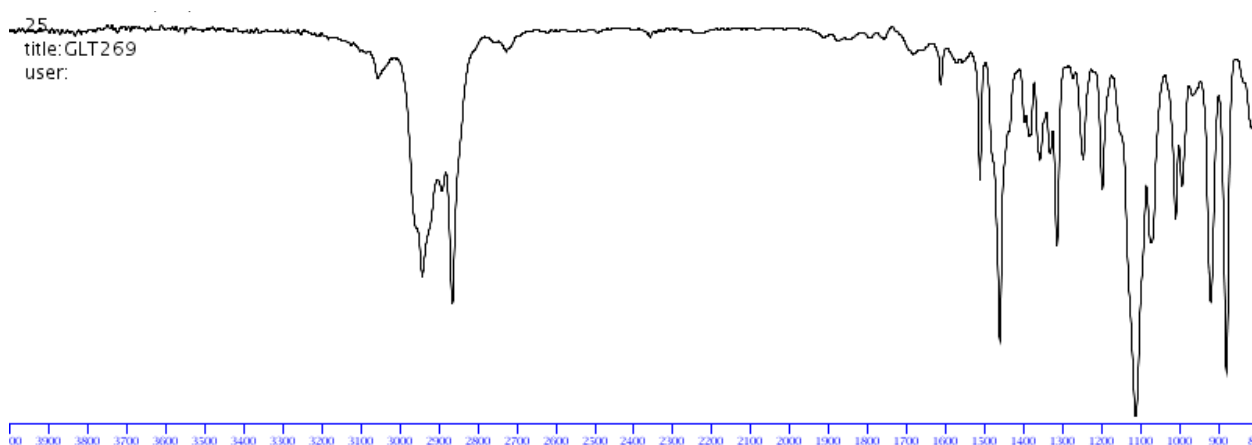
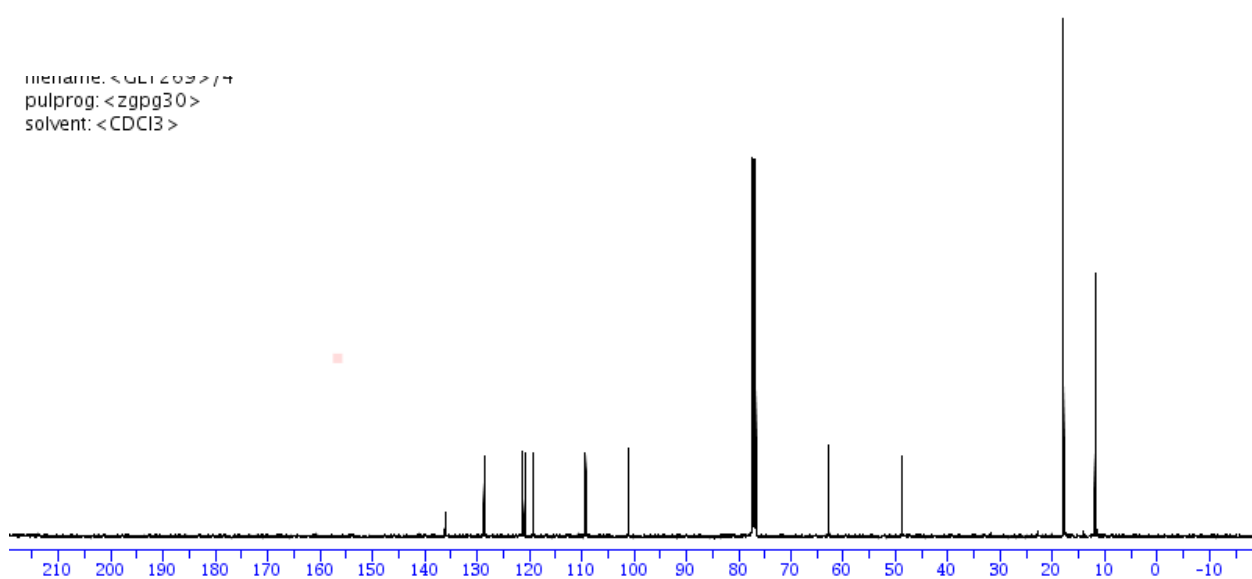
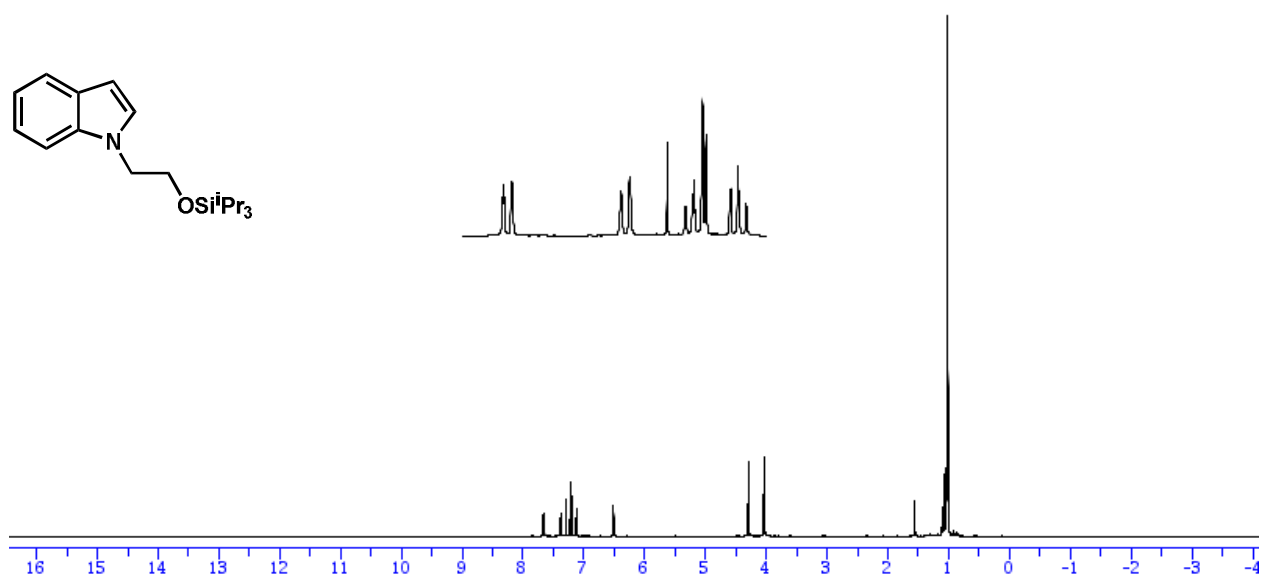
3. 2. 5. 17. 1-((1,3-Dioxolán-2-il)metil)-2-((triisopropilszilil)etinil)-1*H*-indol (276)



1-((1,3-dioxolán-2-il)metil)-1*H*-indolból (102 mg, 0,500 mmol) kiindulva, 1-((1,3-dioxolán-2-il)metil)-2-((triizopropilszilil)etinil)-1*H*-indolt (126 mg, 0,328 mmol, 66 % termelés) kaptunk, mint barna olaj, oszlopkromatográfiás tisztítás

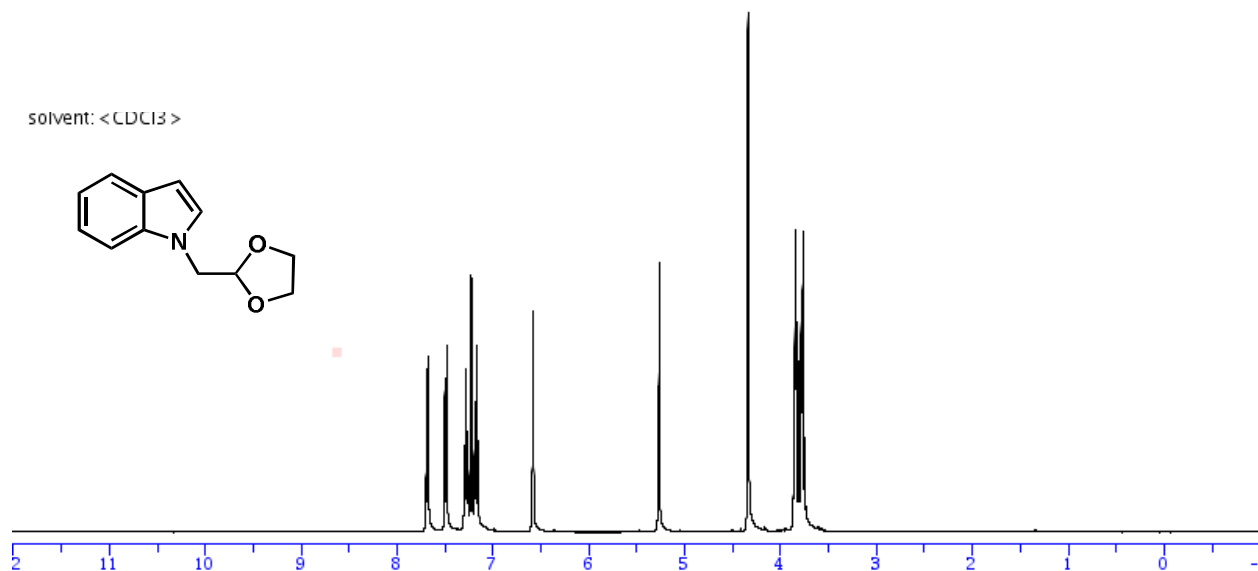
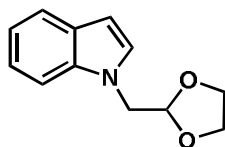
után (SiO₂, hexántól hexán/DCM 80/20-ig). *R*_f: 0.40 (hexán:EtOAc 20:1) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz, ArH), 7.31 (m, 1 H, ArH), 7.19-7.12 (m, 1 H, ArH), 7.04-6.98 (m, 1 H, ArH), 6.72 (s, 1 H, ArH), 5.16 (t, 1 H, *J* = 4.2 Hz, CH₂-CH-O), 4.36-4.28 (m, 2 H, N-CH₂-CH), 3.75 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-), 1.25-0.76 (m, 21 H, TIPS). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 137.2, 127.2, 123.3, 122.2, 121.0, 120.3, 110.3, 108.7, 102.6, 98.1, 97.9, 65.2, 47.5, 18.7, 11.4. IR 3058 (w), 2942 (m), 2890 (m), 2864 (s), 2150 (m), 1480 (w), 1457 (s), 1437 (w), 1386 (m), 1367 (m), 1340 (s), 1315 (m), 1281 (w), 1233 (w), 1219 (m), 1177 (w), 1161 (m), 1160 (m), 1073 (w), 1016 (w), 997 (m), 916 (w), 882 (s), 857 (m), 843 (w). HRMS (ESI) számított: C₂₃H₃₄NO₂Si⁺ [M+H]⁺ 384.2353; mért: 384.2357.

Spektrumok



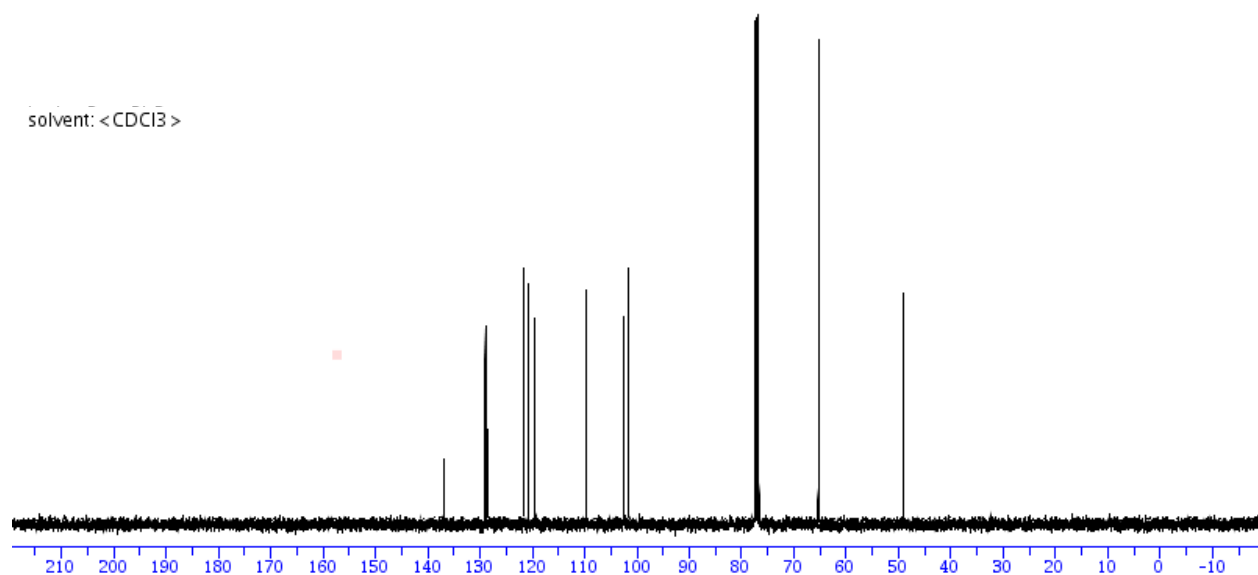
TimePrinted: 4/10/2012 10:42

solvent: <CDCl₃>



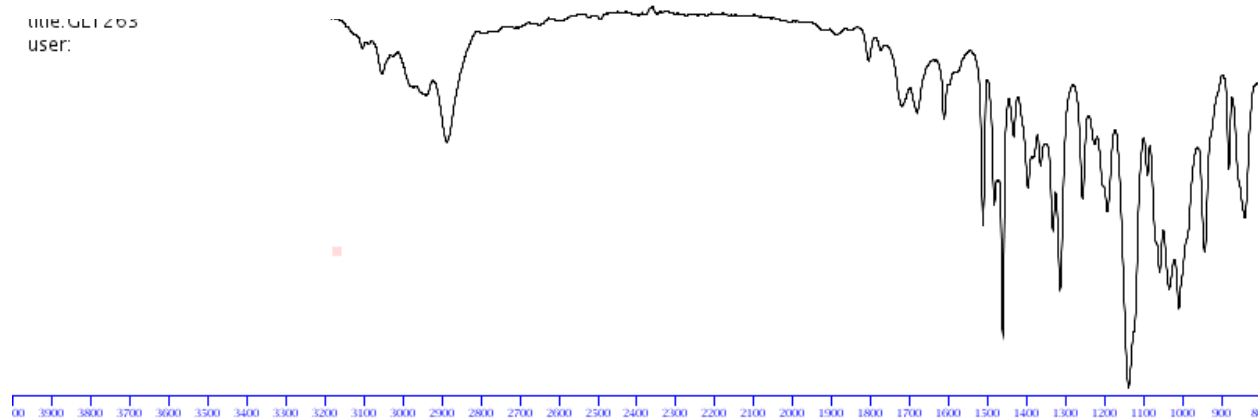
TimePrinted: 4/10/2012_10:43:

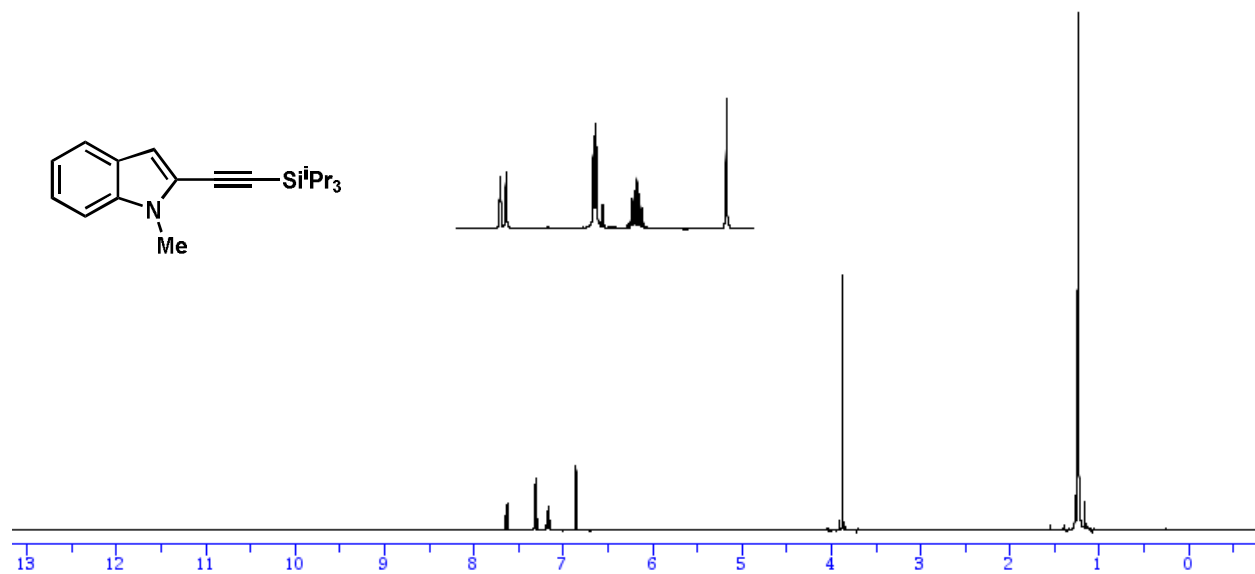
solvent: <CDCl₃>



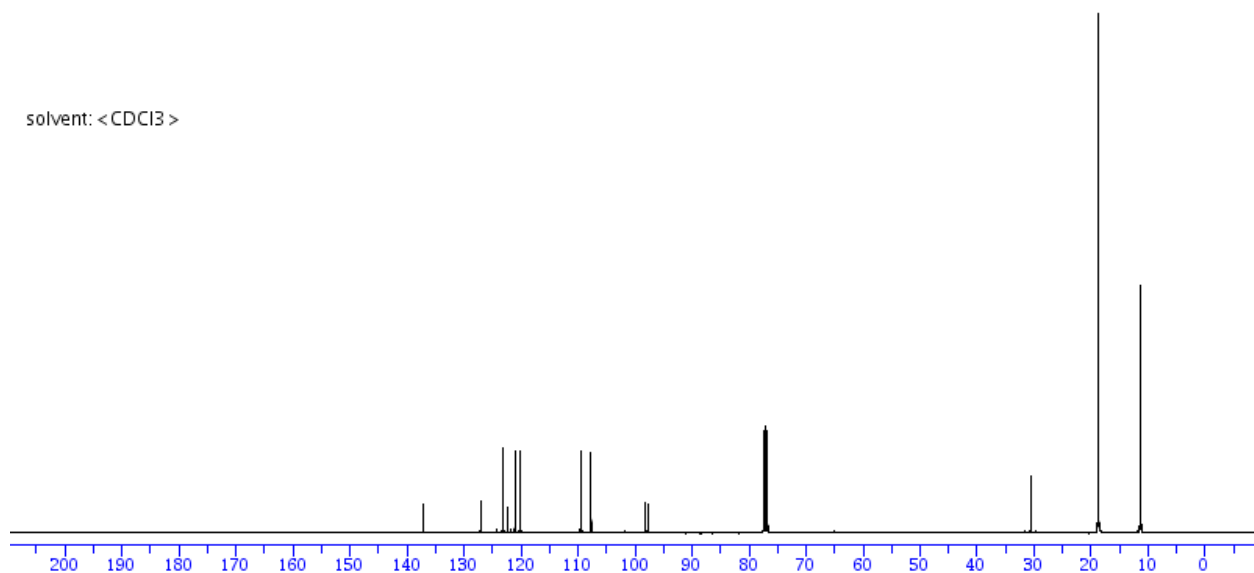
TimePrinted: 4/10/2012 10:44

file: GL1203
user:

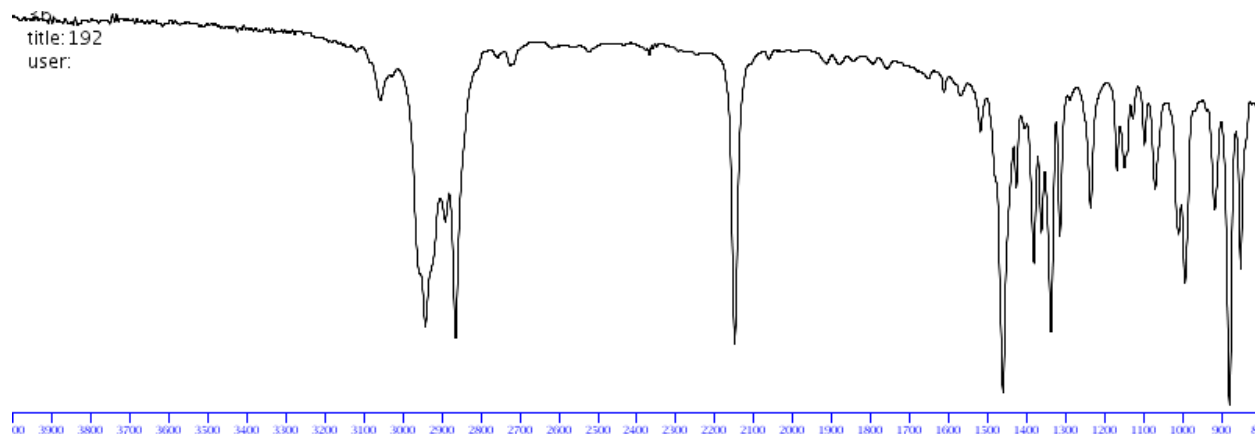




solvent: <CDCl3>

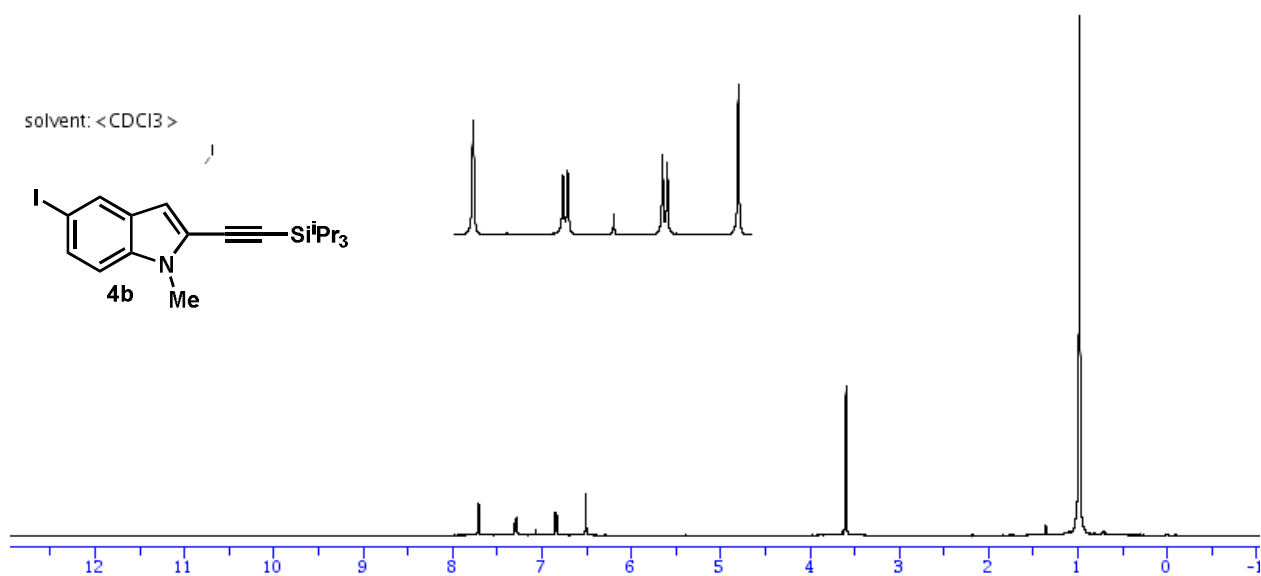
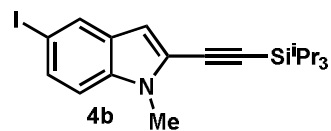


```
title: 192
user:
```



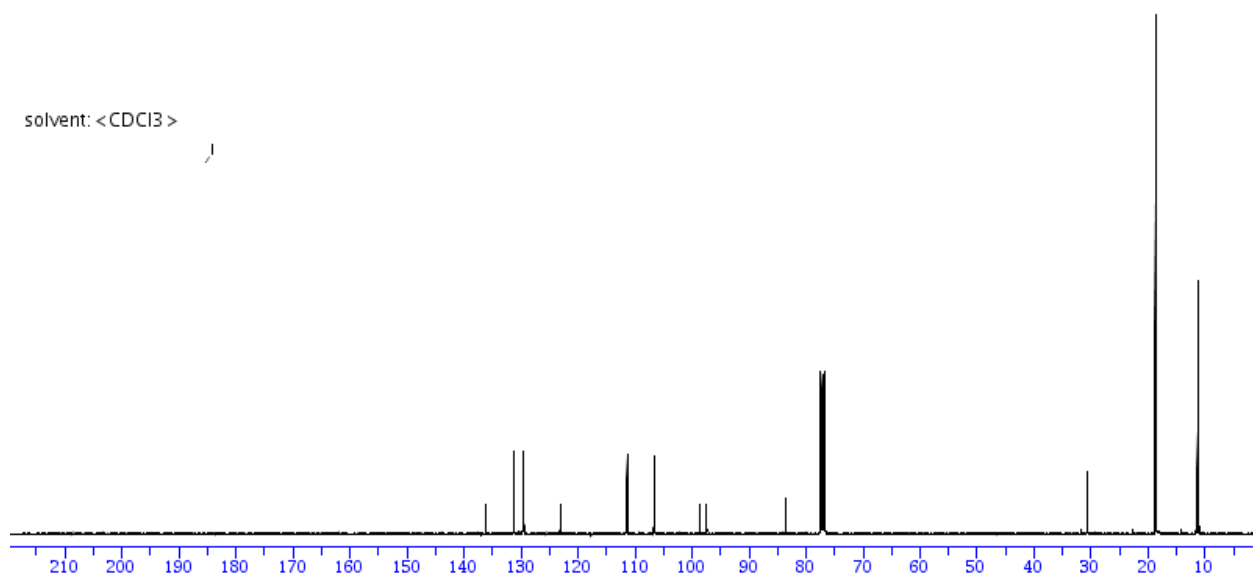
TimePrinted:28/9/2012_15:6:4

solvent: <CDCl3>

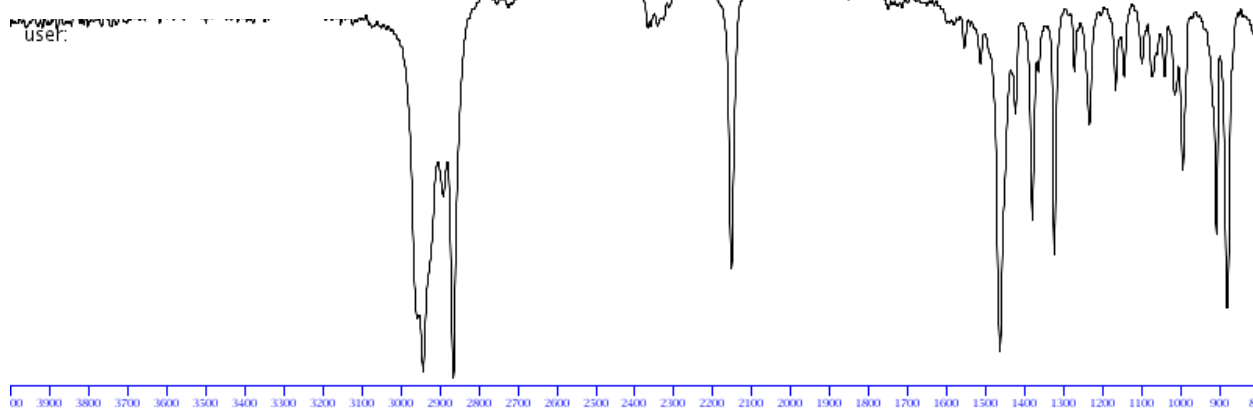


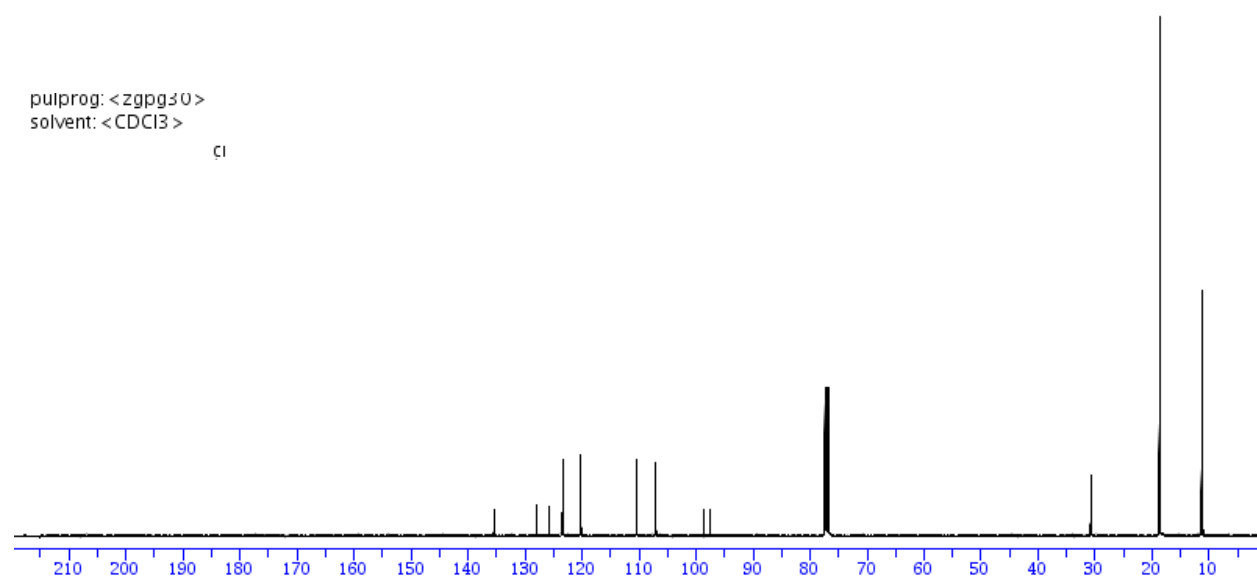
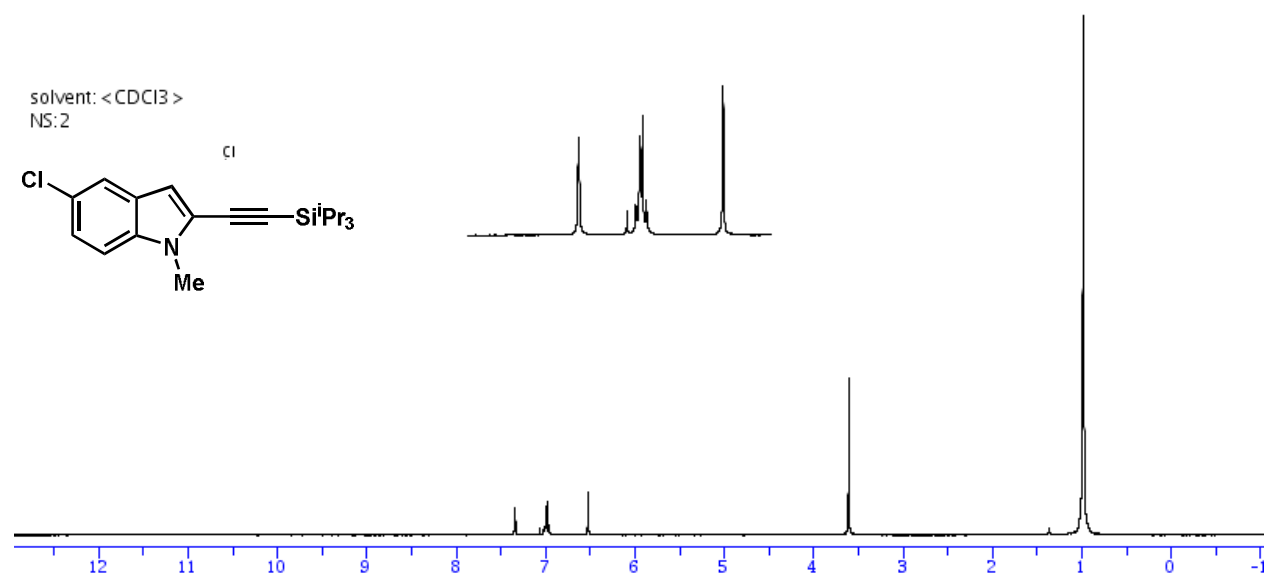
TimePrinted:28/9/2012_15:7:4

solvent: <CDCl3>



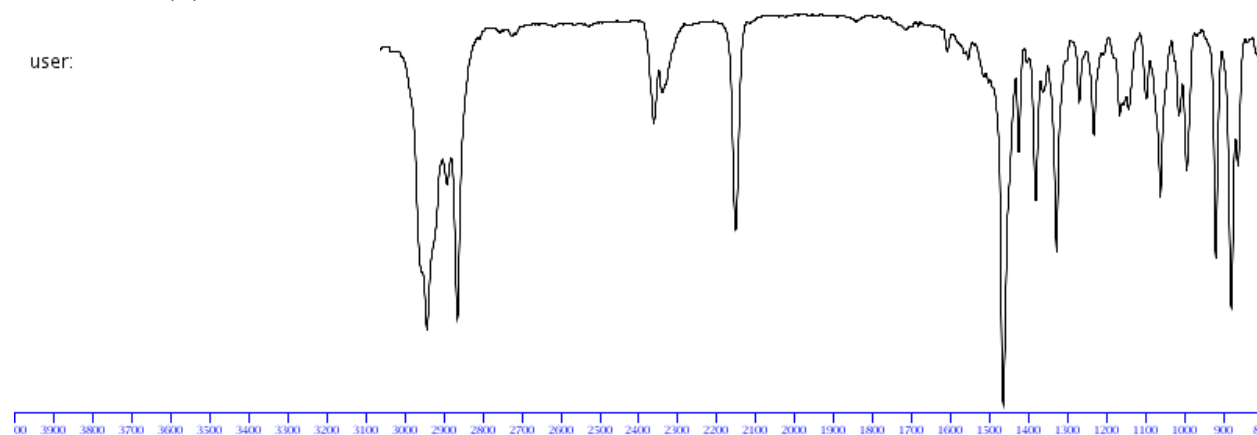
TimePrinted:28/9/2012_15:8:1

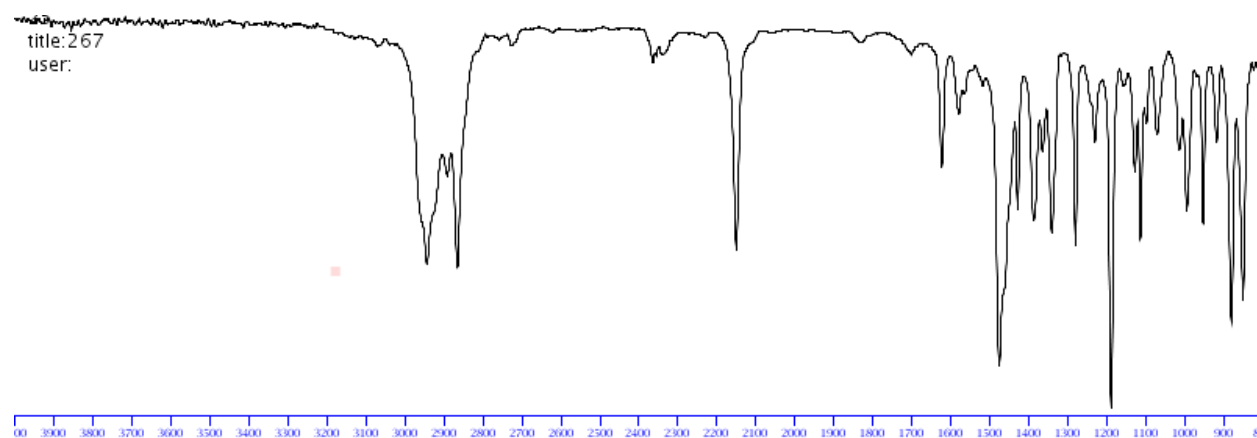
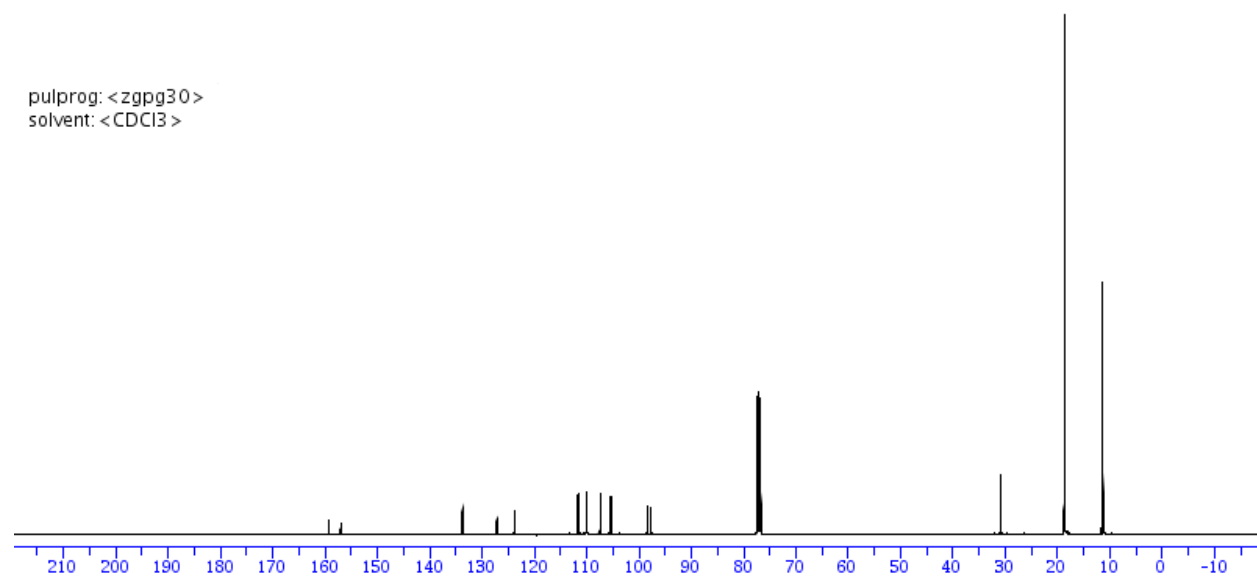
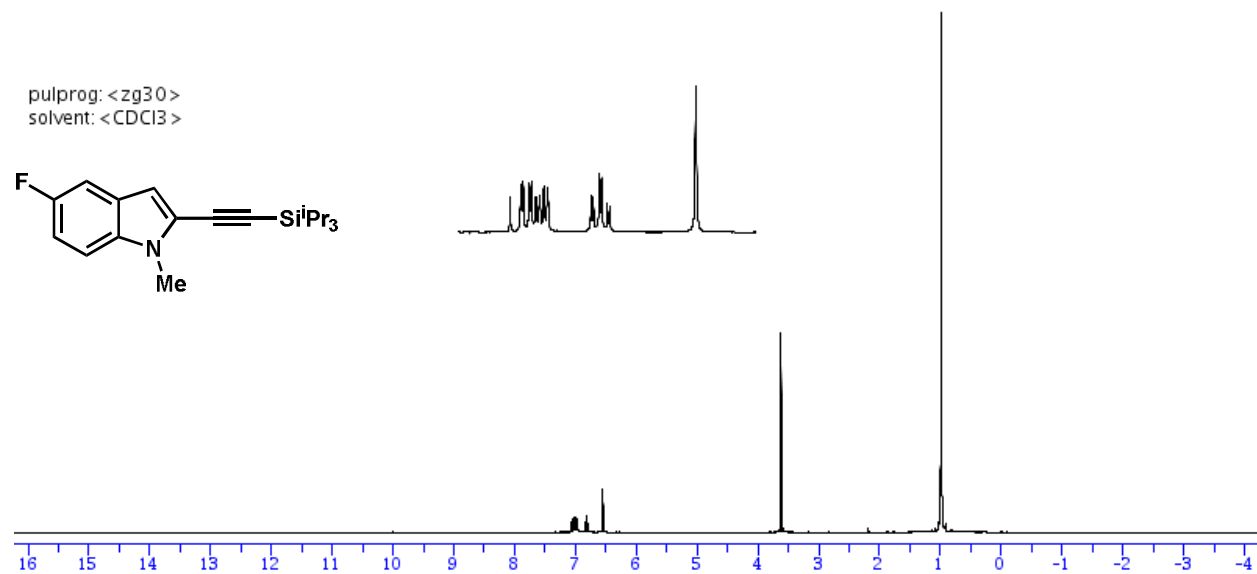


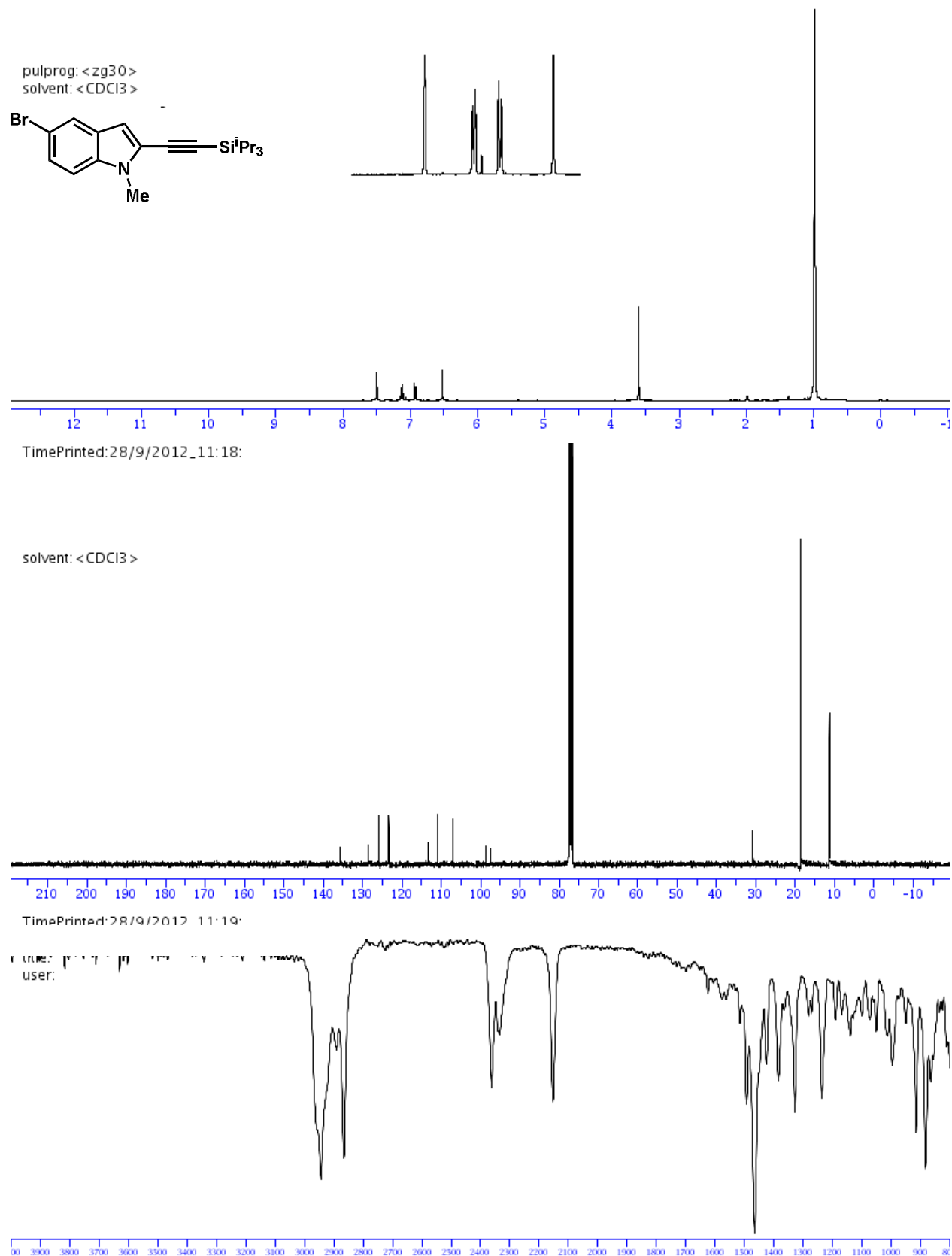


TimePrinted:28/9/2012_11:13:

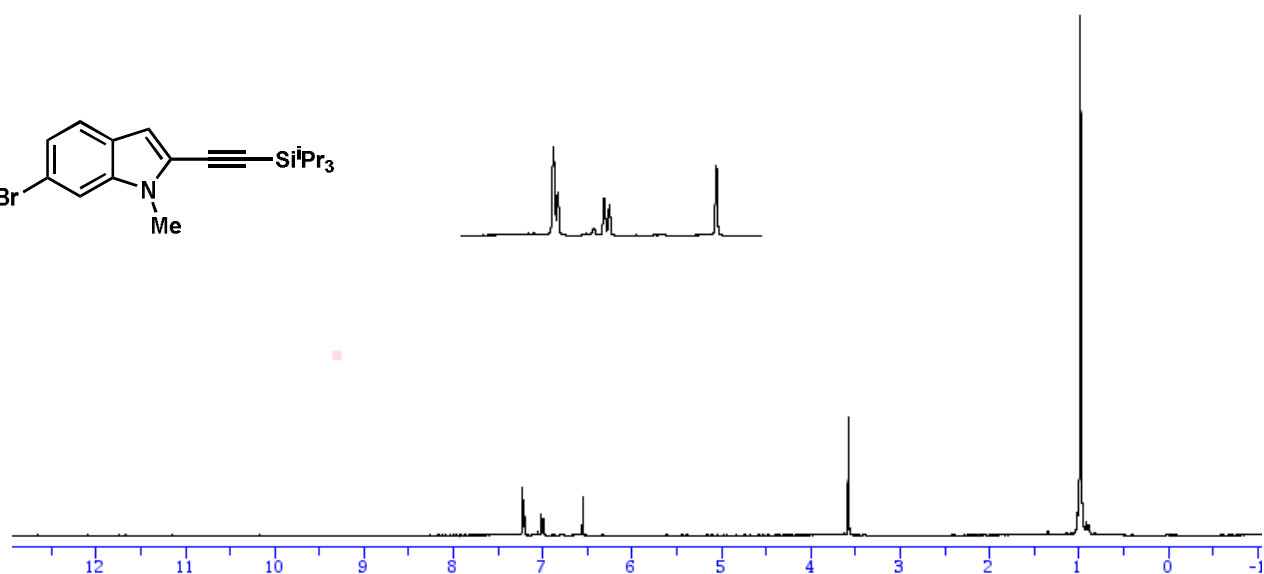
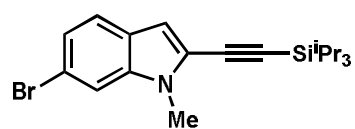
user:





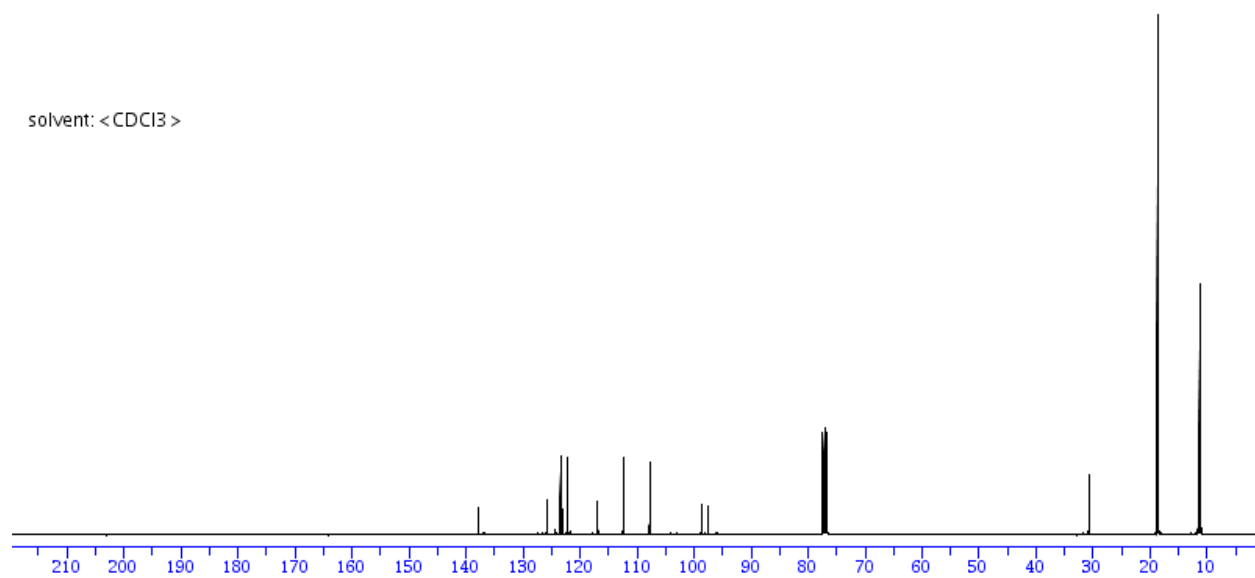


TimePrinted:28/9/2012_11:22:



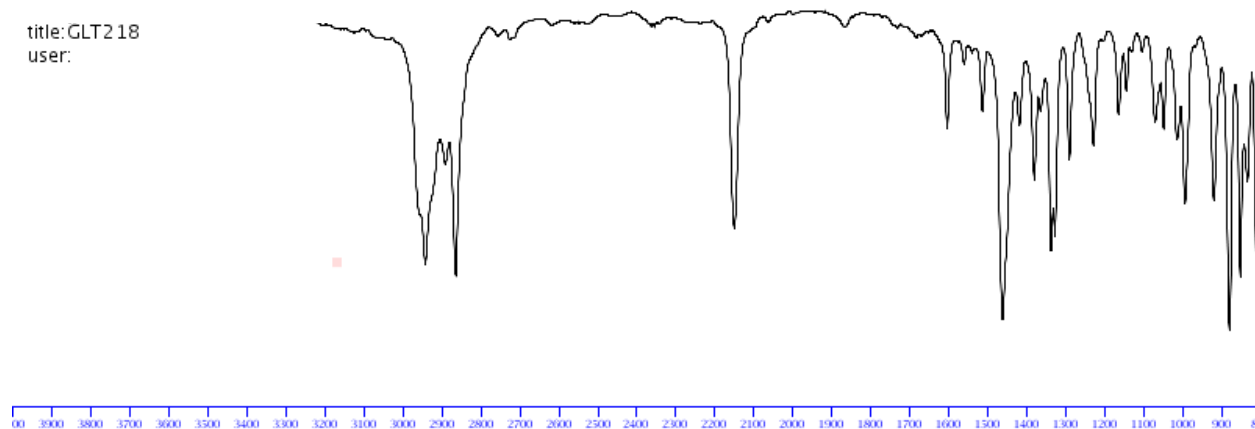
TimePrinted:28/9/2012_11:22:

solvent: <CDCl₃>



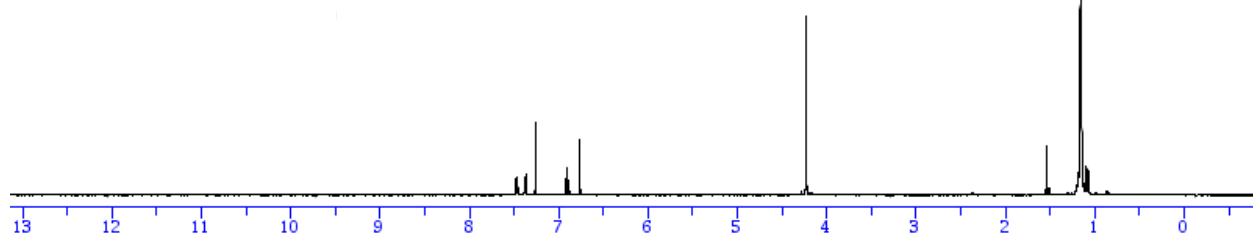
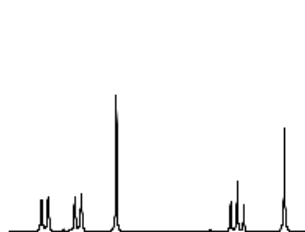
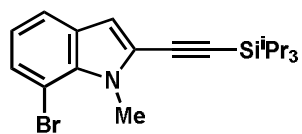
TimePrinted:28/9/2012_11:22:

title:GLT218
user:



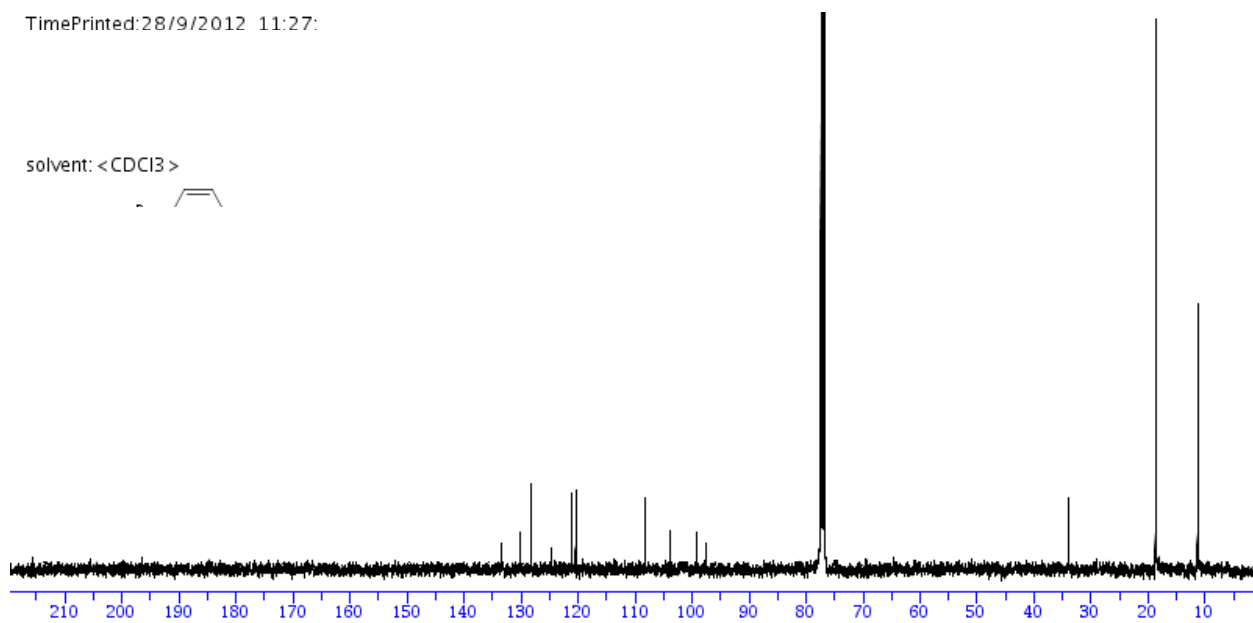
TimePrinted:30/10/2012_8:19:

solvent: <CDCl₃>



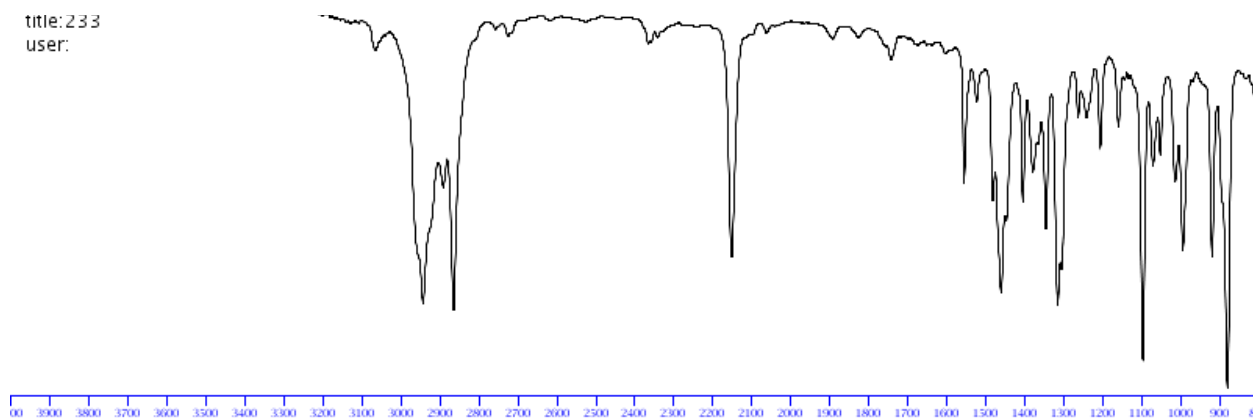
TimePrinted:28/9/2012 11:27:

solvent: <CDCl₃>

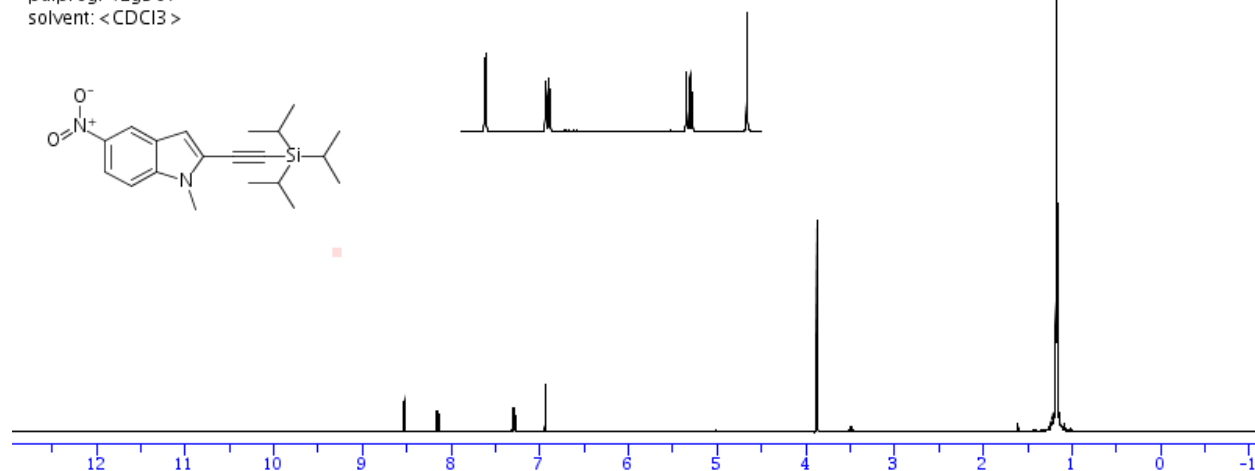


TimePrinted:28/9/2012 11:28:

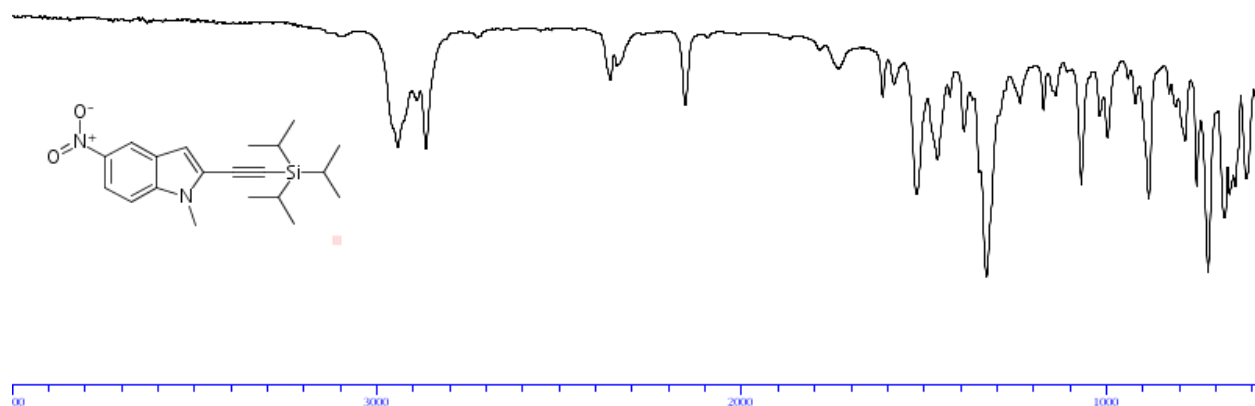
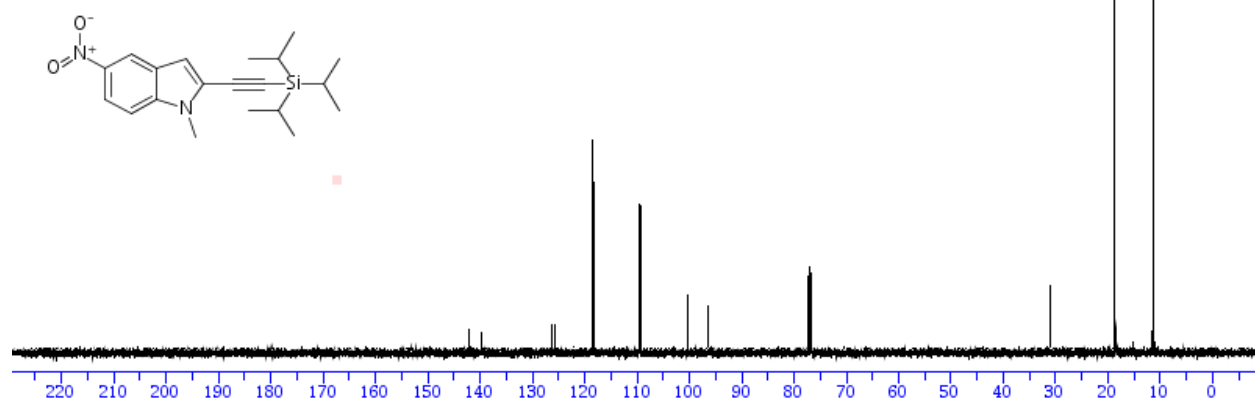
title:233
user:

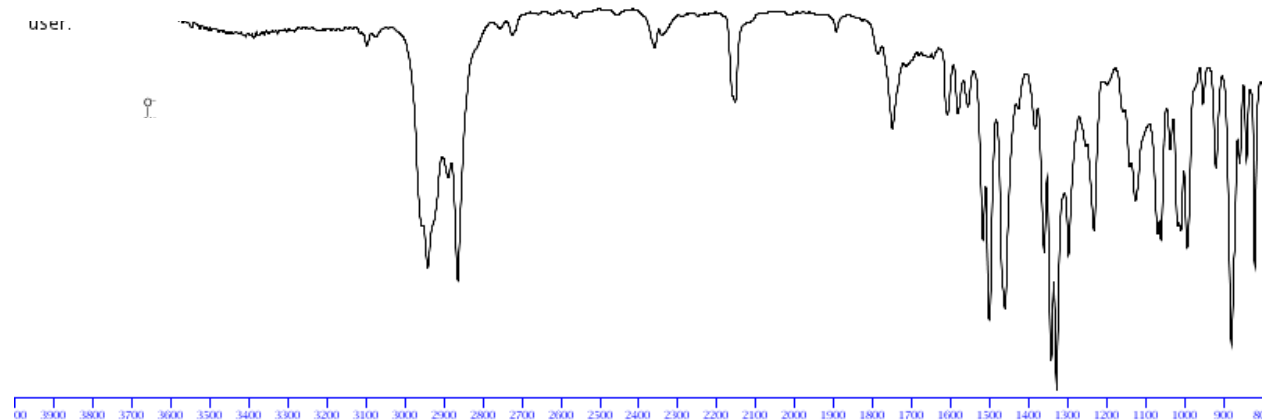
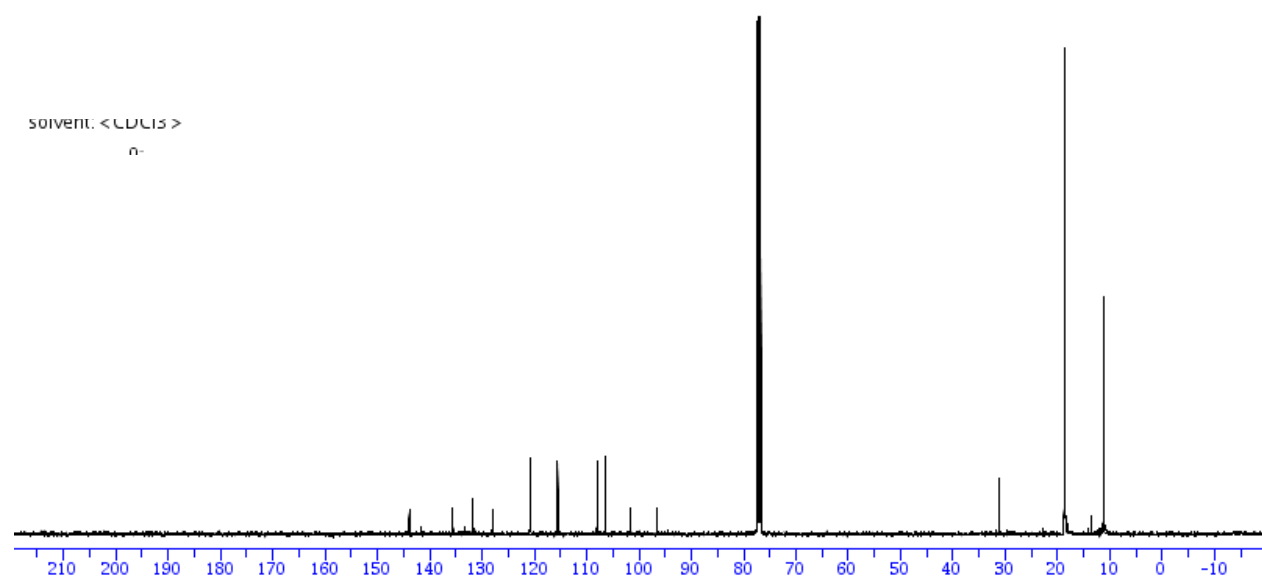
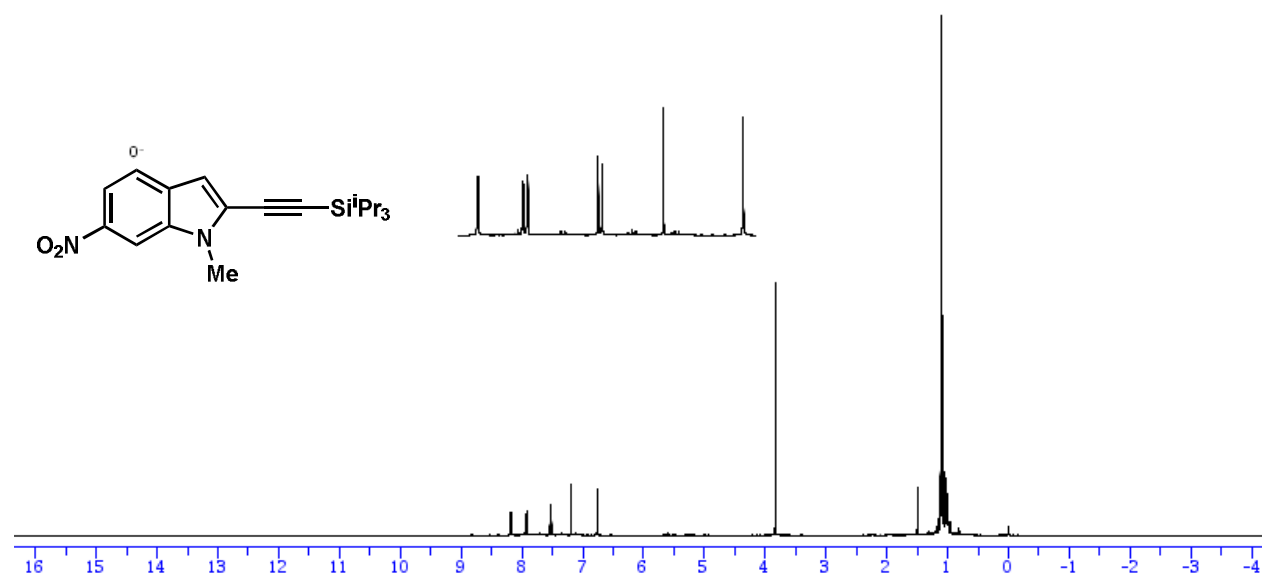


TimePrinted: 15/10/2012_14:4
 3:16
 title: GLT219 - b
 user: <tolnai>
 filename: <GLT219_b>/1
 pulprog: <zg30>
 solvent: <CDCl3>

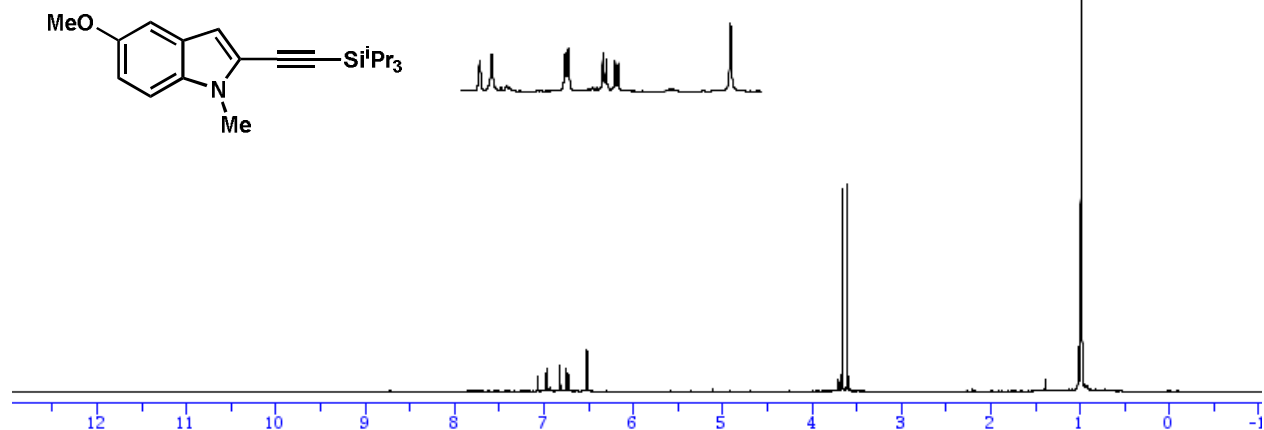


pulprog: <zgpg>
 solvent: <CDCl3>

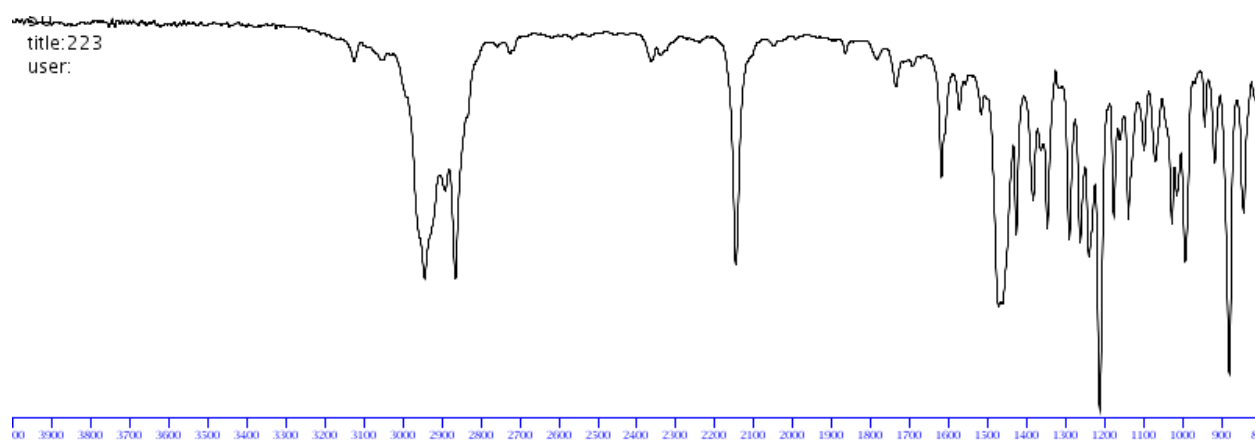
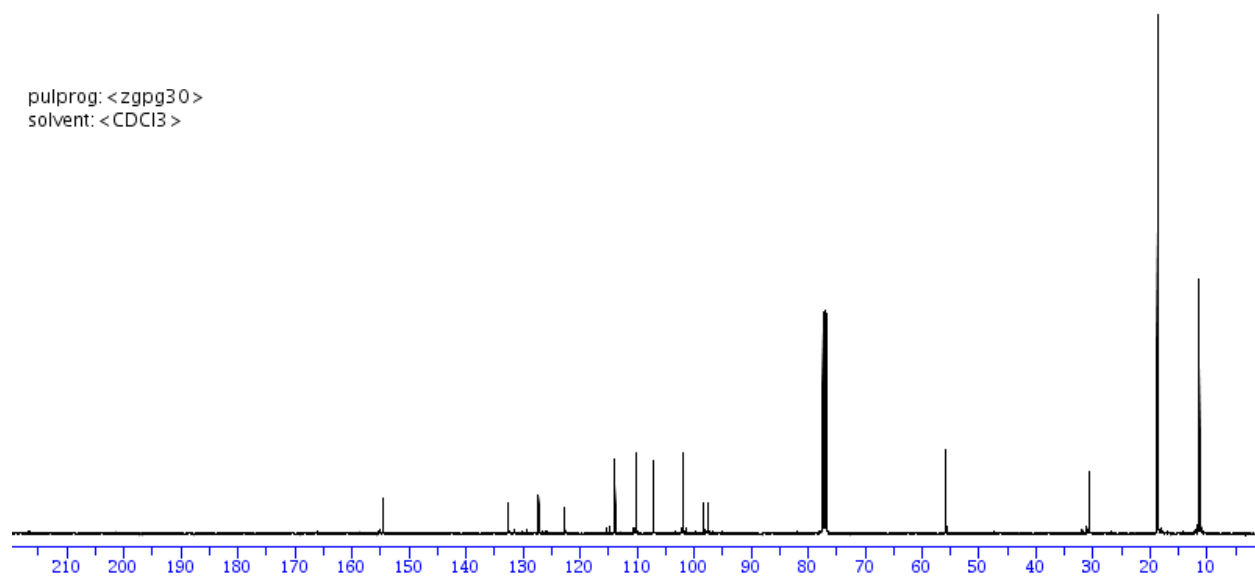




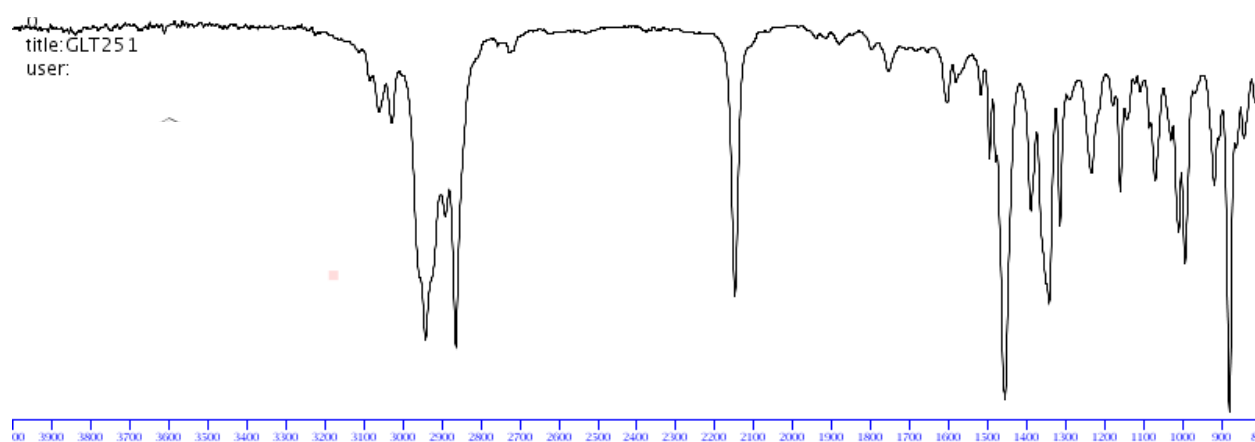
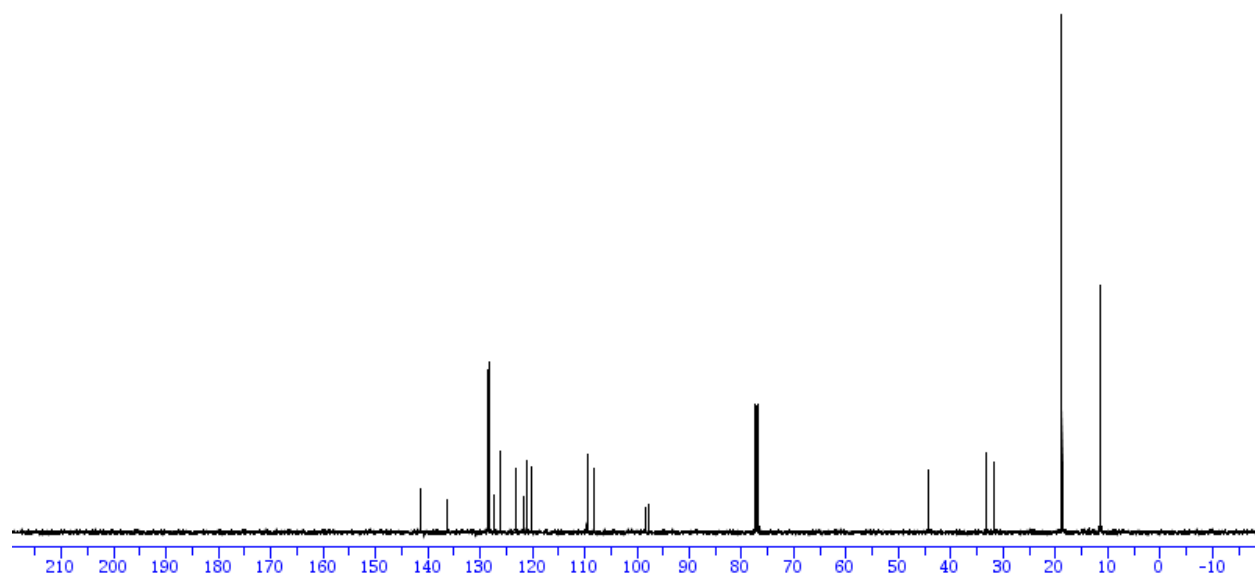
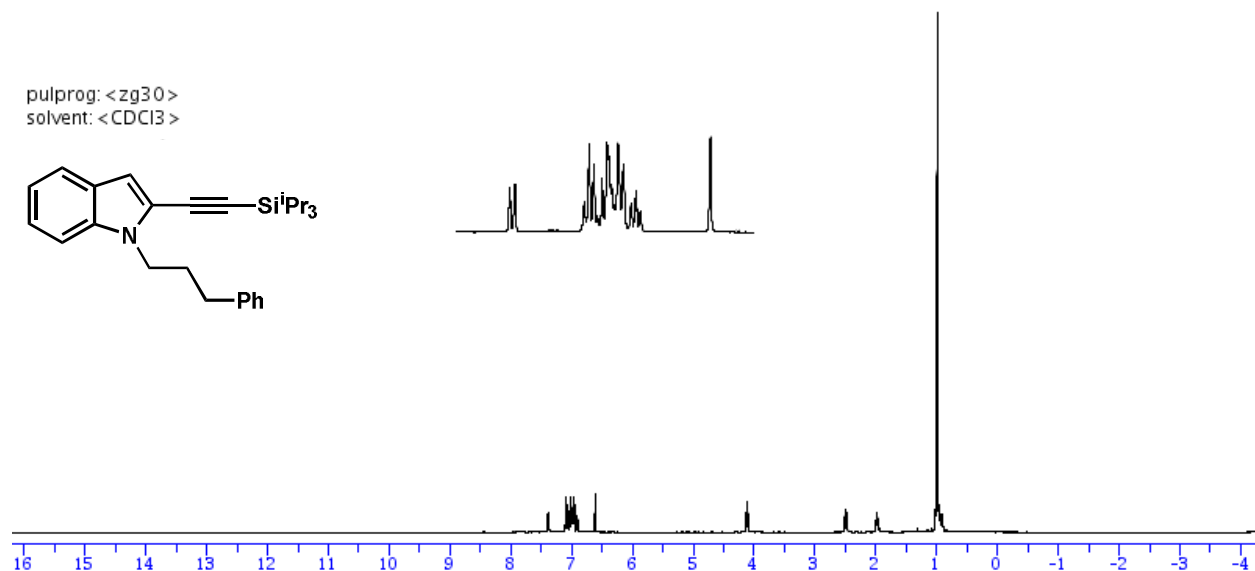
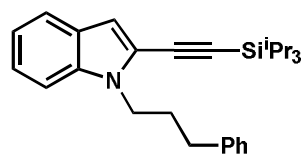
pulprog: <zg30>
solvent: <CDCl3>

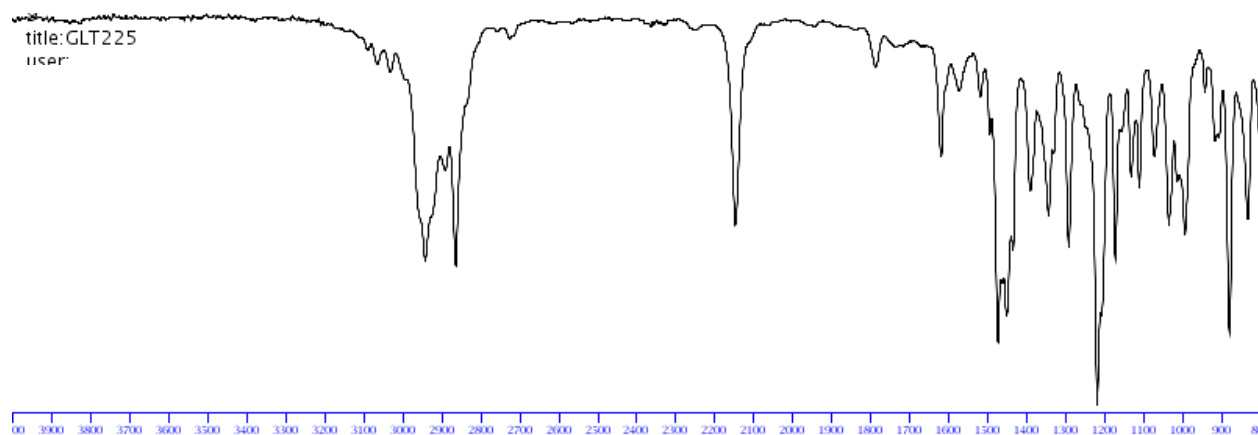
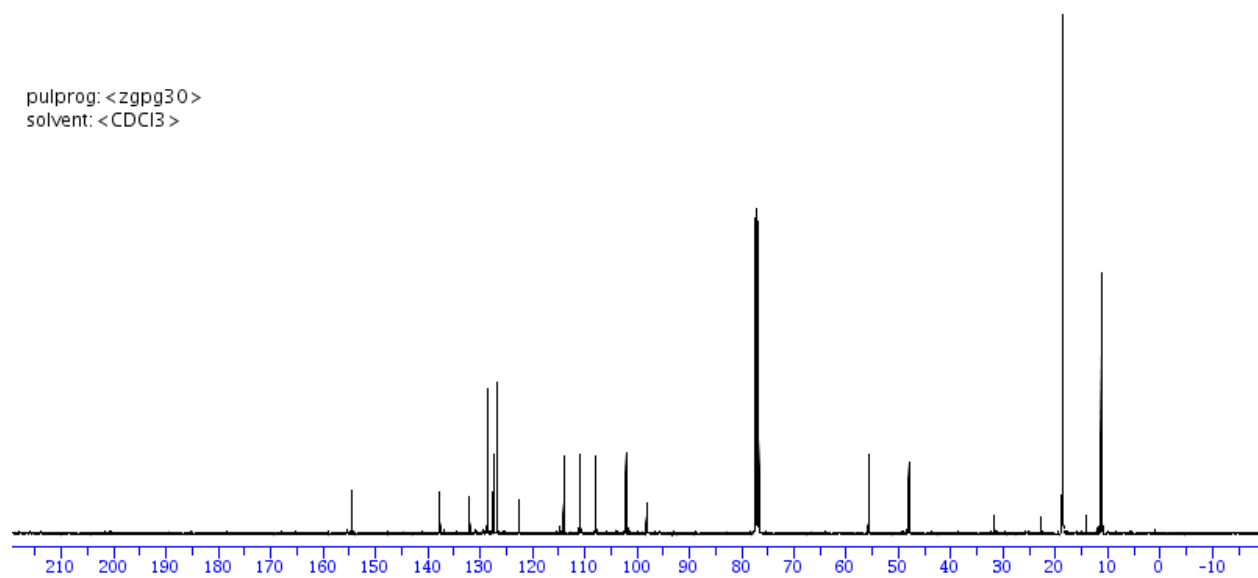
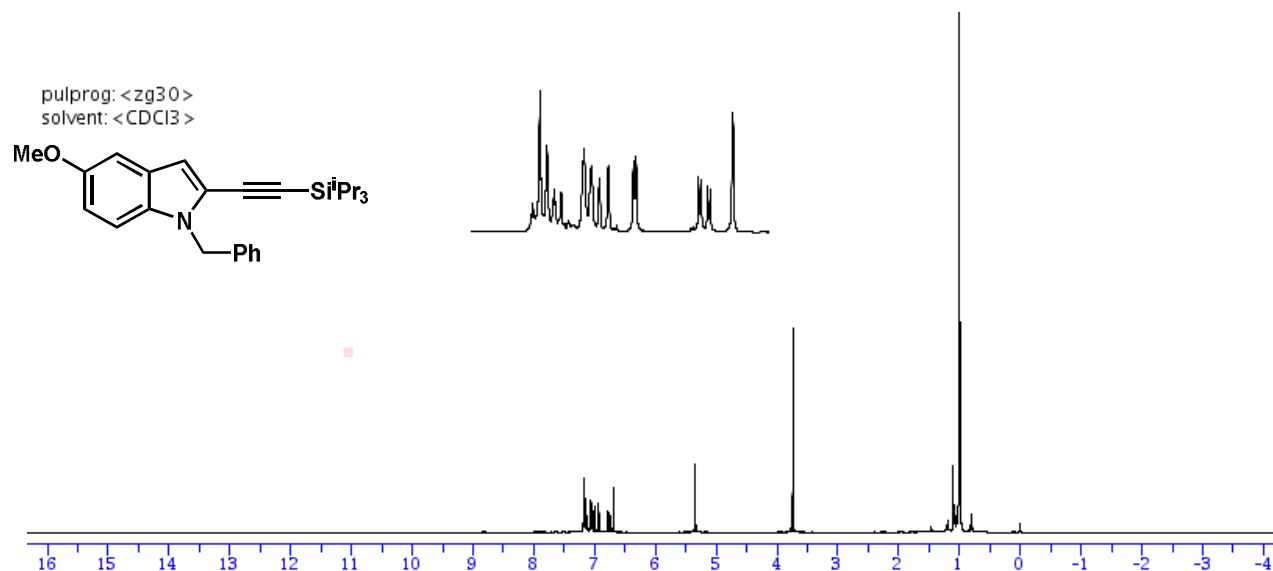


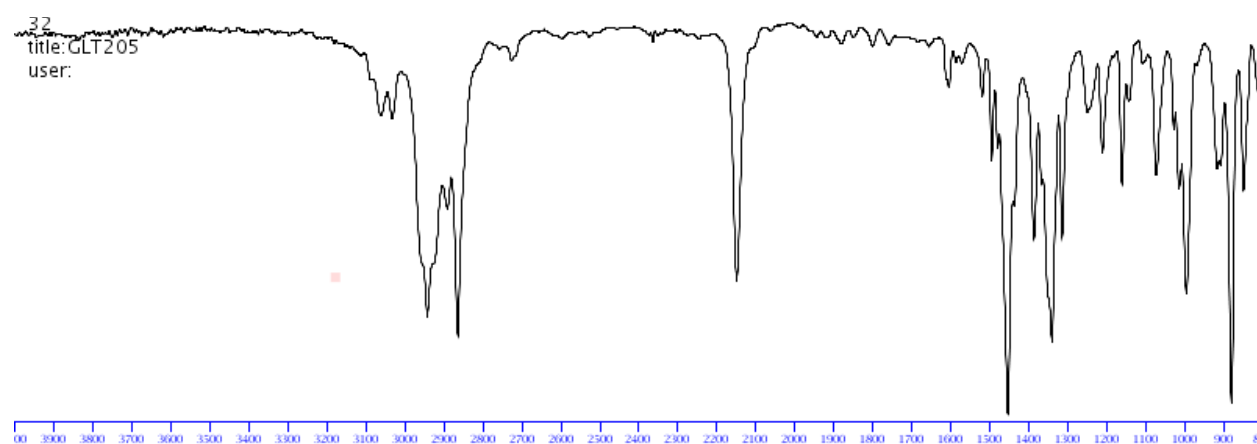
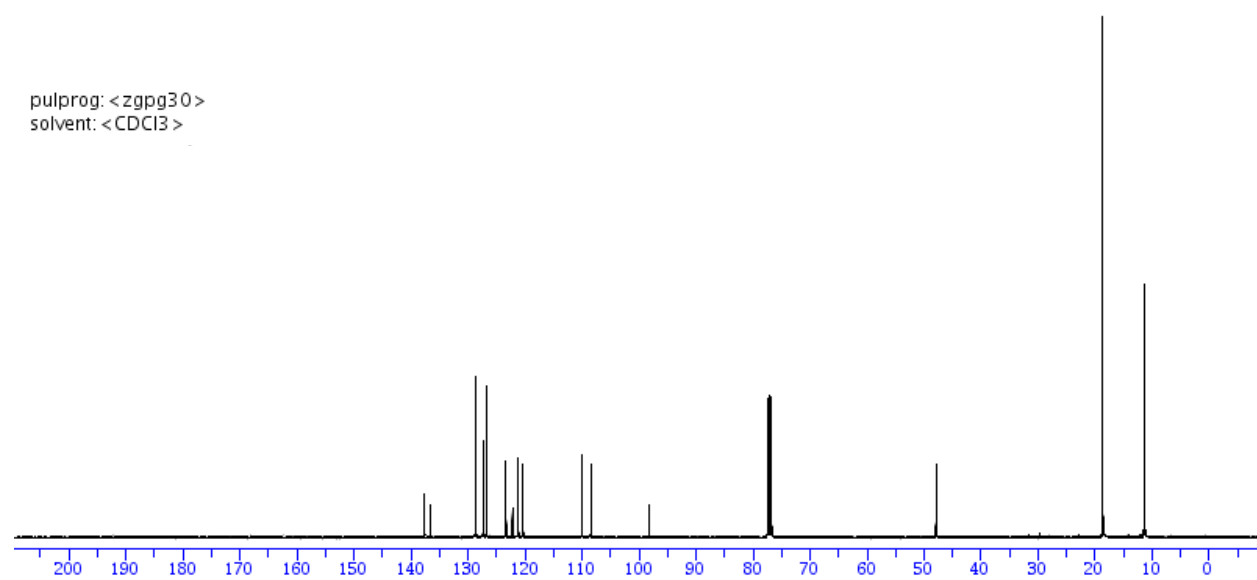
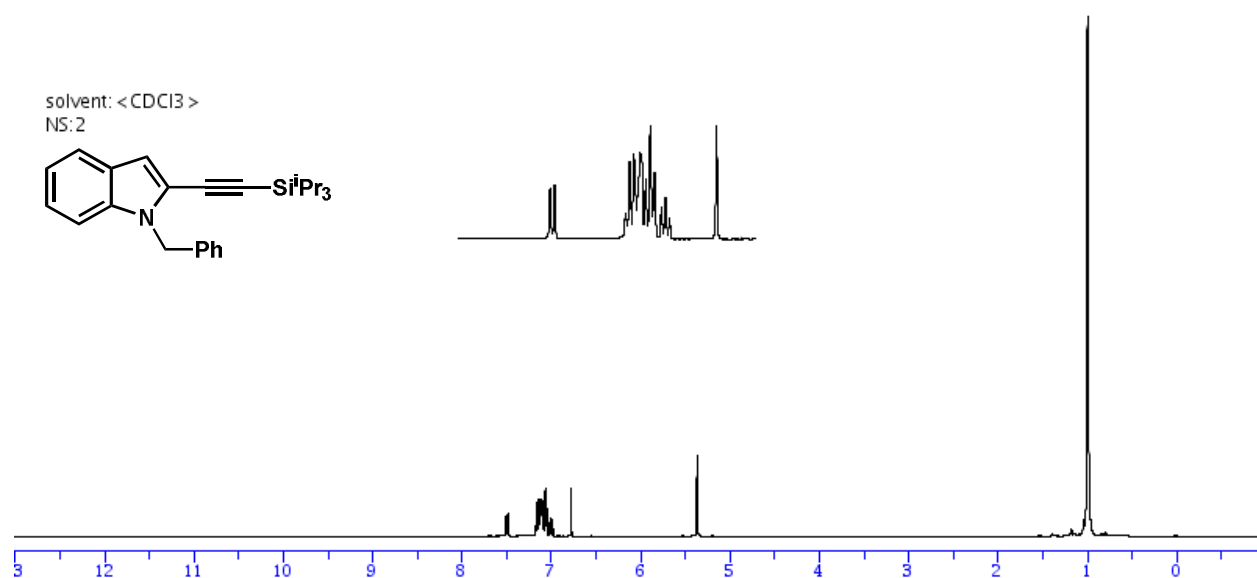
pulprog: <zgpg30>
solvent: <CDCl3>



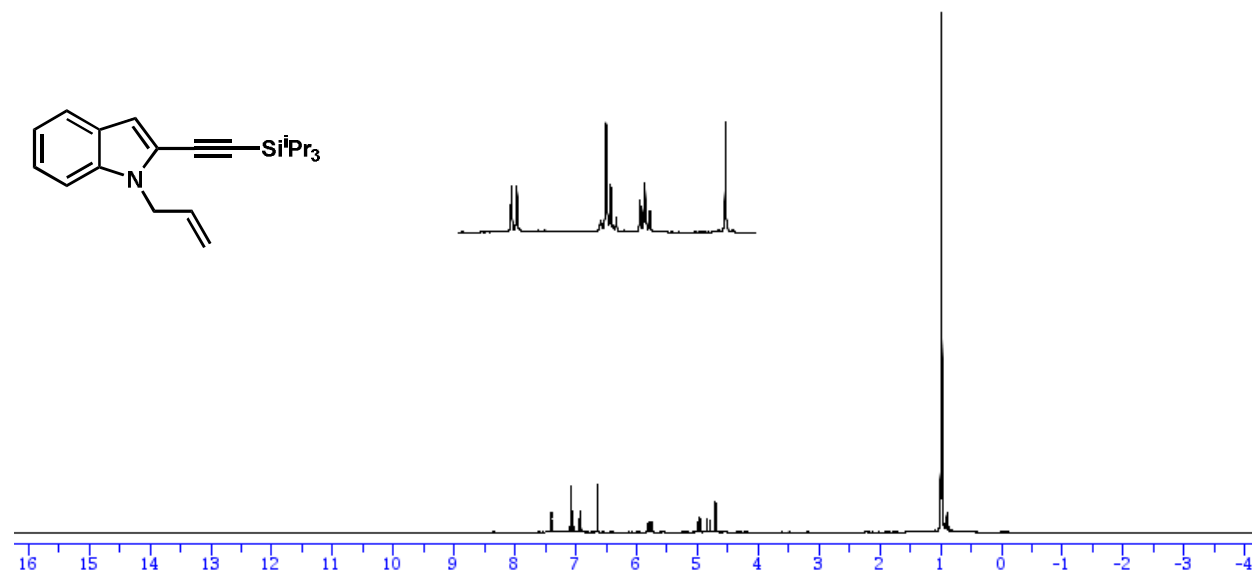
pulprog: <zg30>
solvent: <CDCl3>



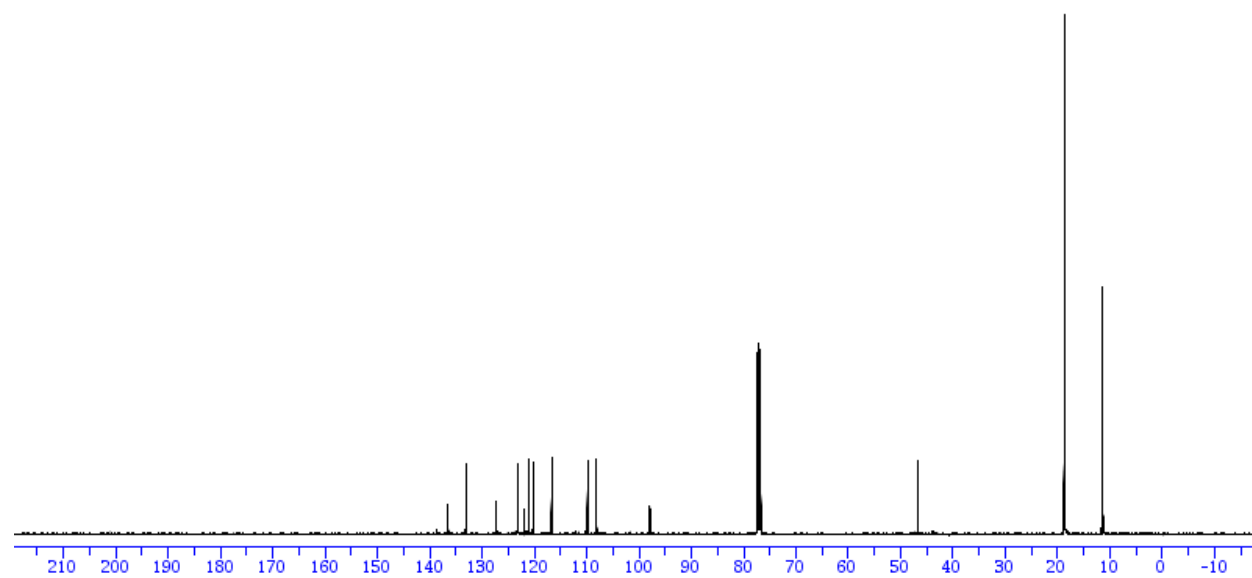




TimePrinted:28/9/2012_13:14:

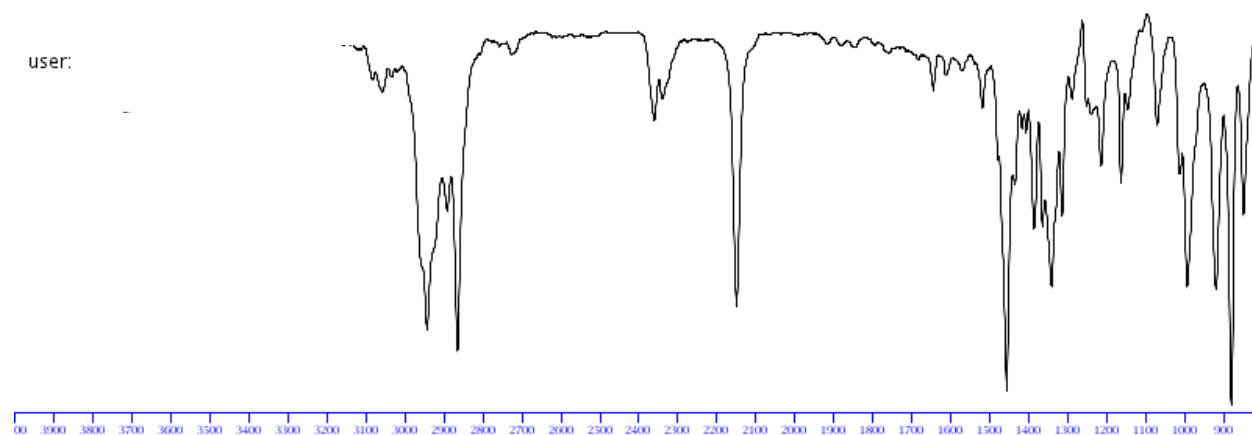


TimePrinted:28/9/2012_13:15:

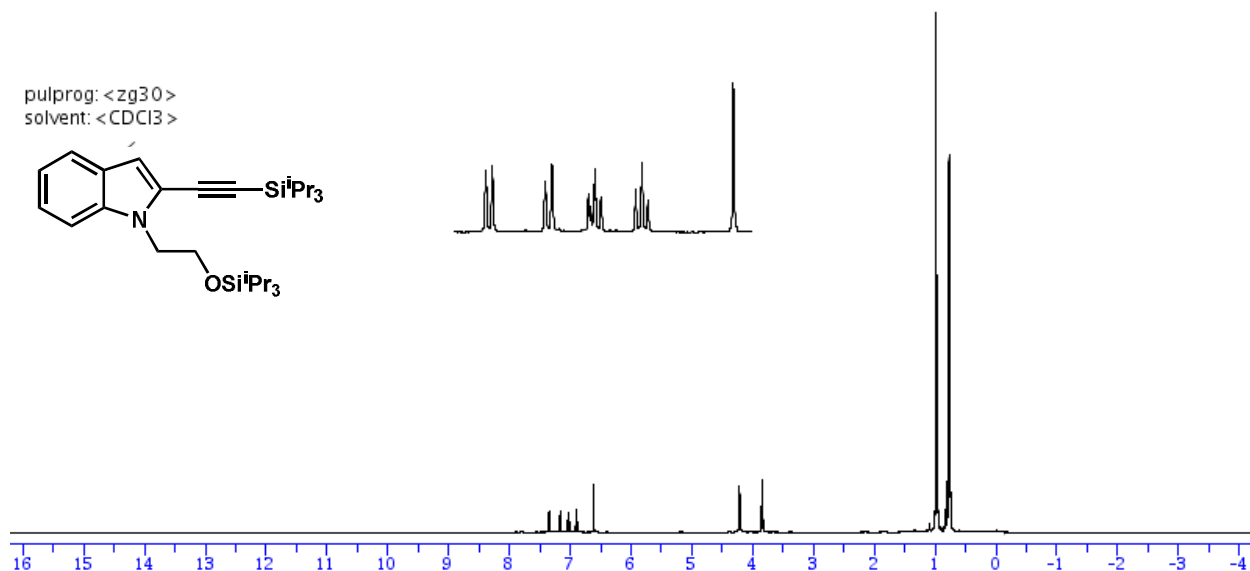
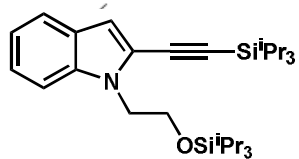


TimePrinted:28/9/2012_13:16:

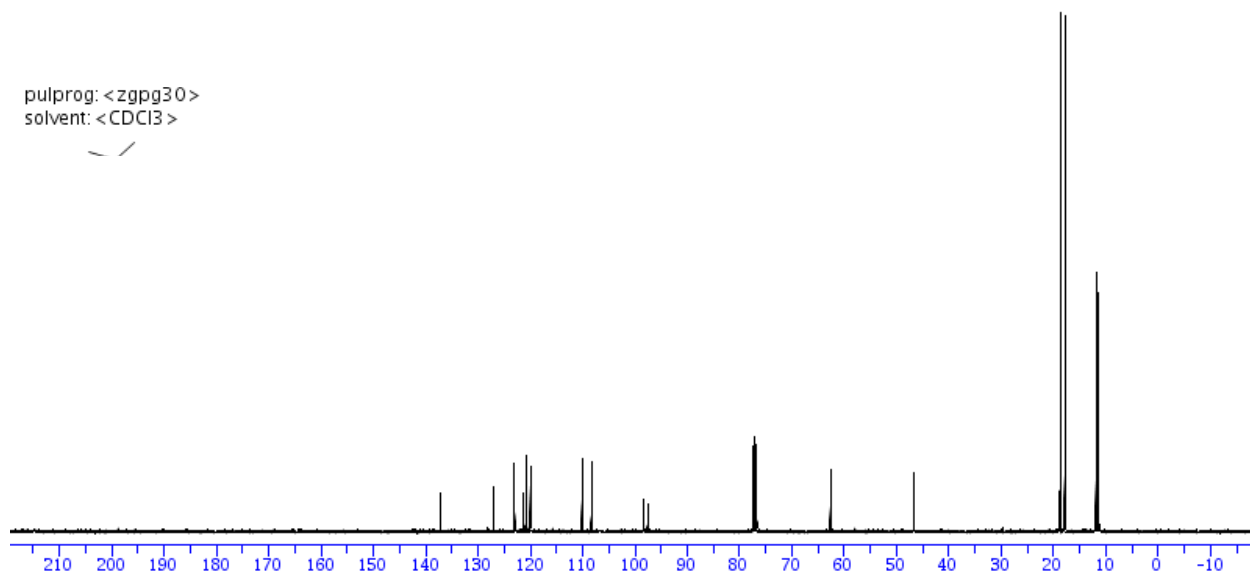
user:



pulprog: <zg30>
solvent: <CDCl3>

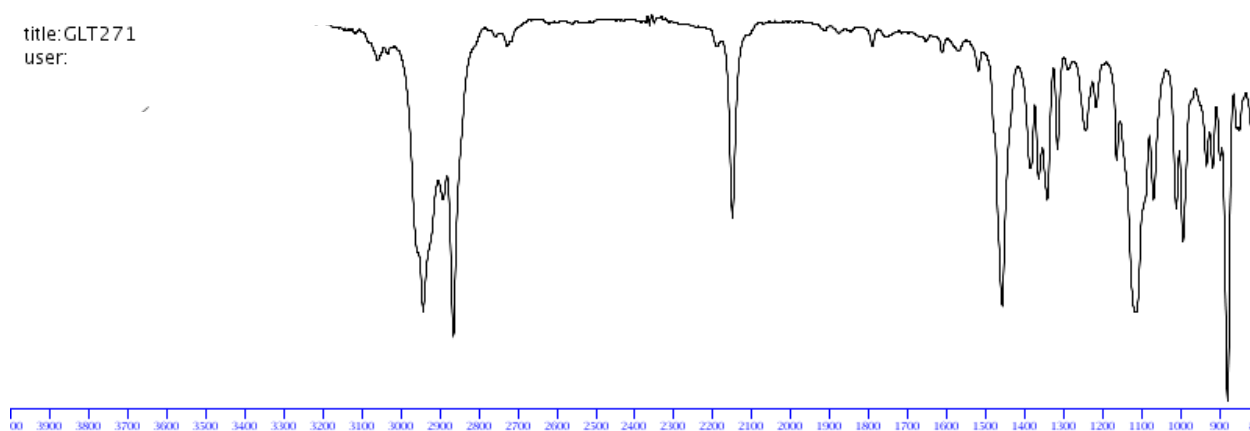


pulprog: <zgpg30>
solvent: <CDCl3>

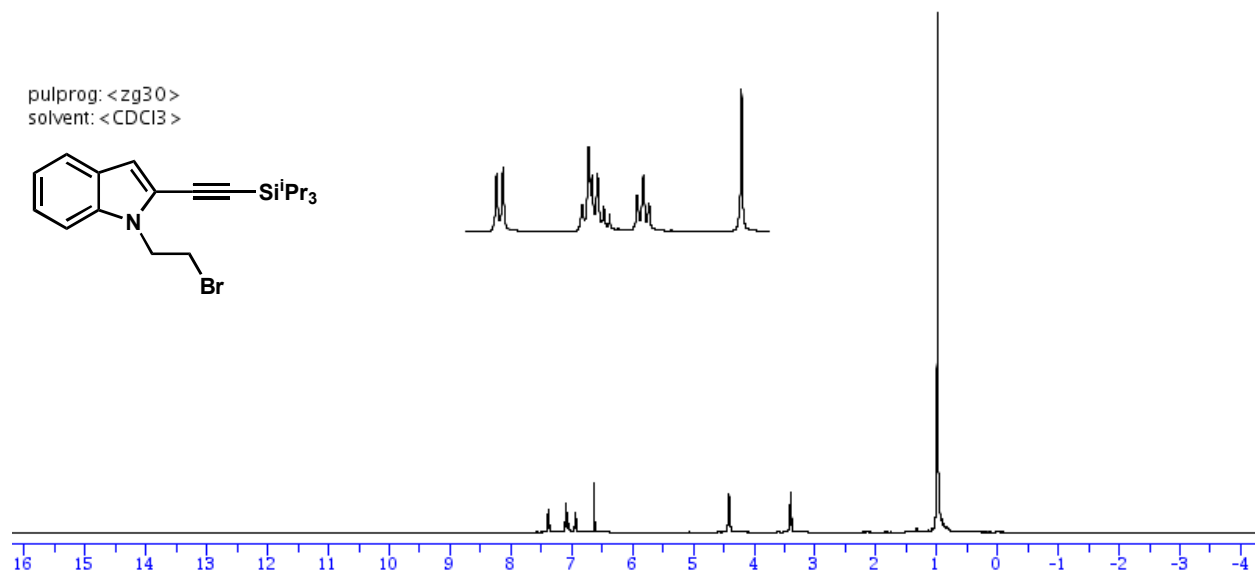
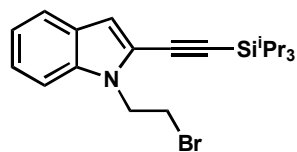


Title: GLT271 (2013-12-21)

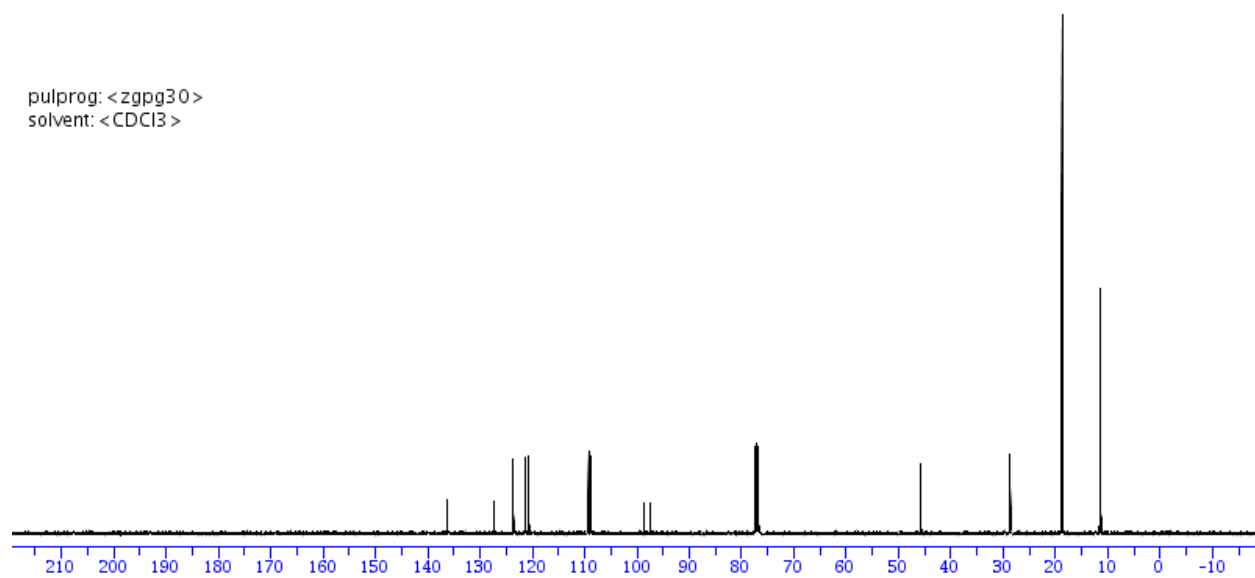
user:



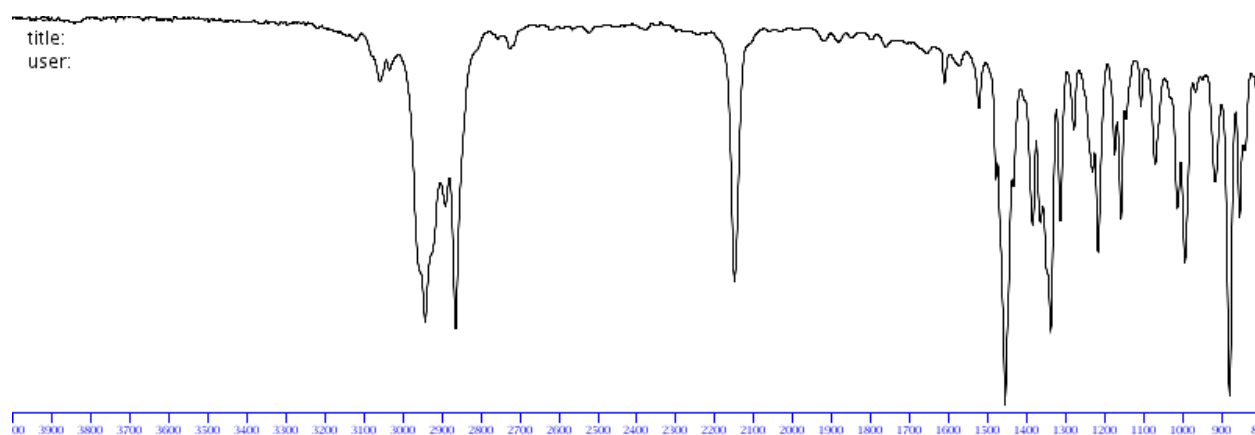
pulprog: <zg30>
solvent: <CDCl3>



pulprog: <zgpg30>
solvent: <CDCl3>

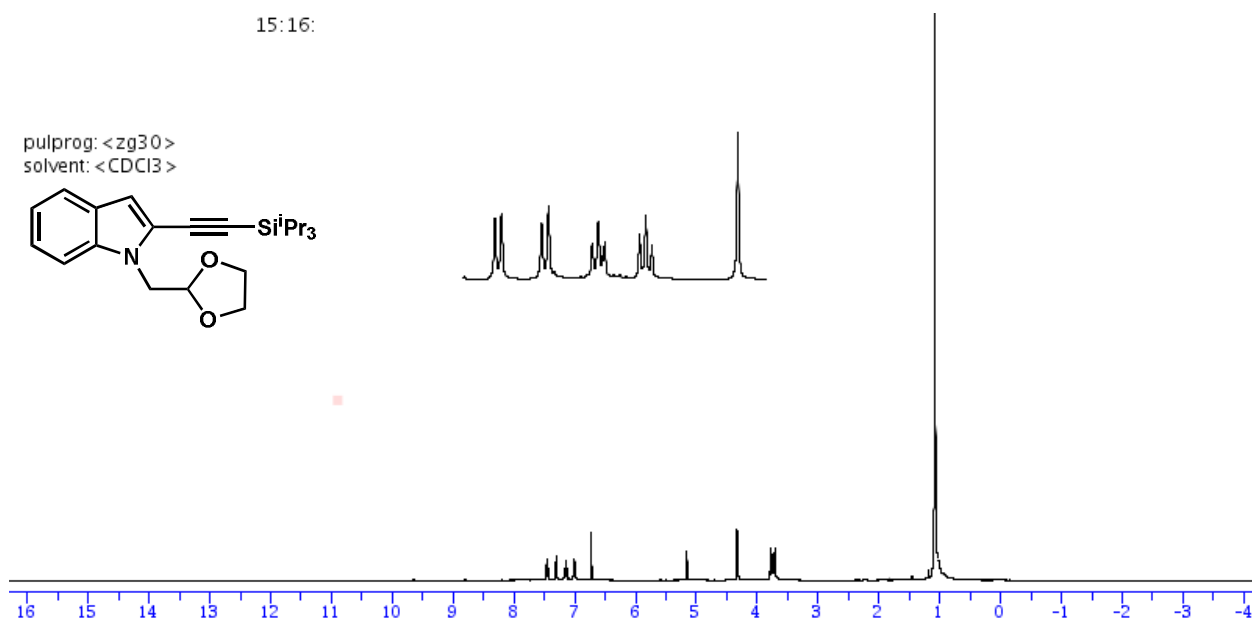
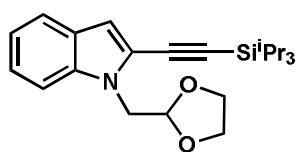


title:
user:

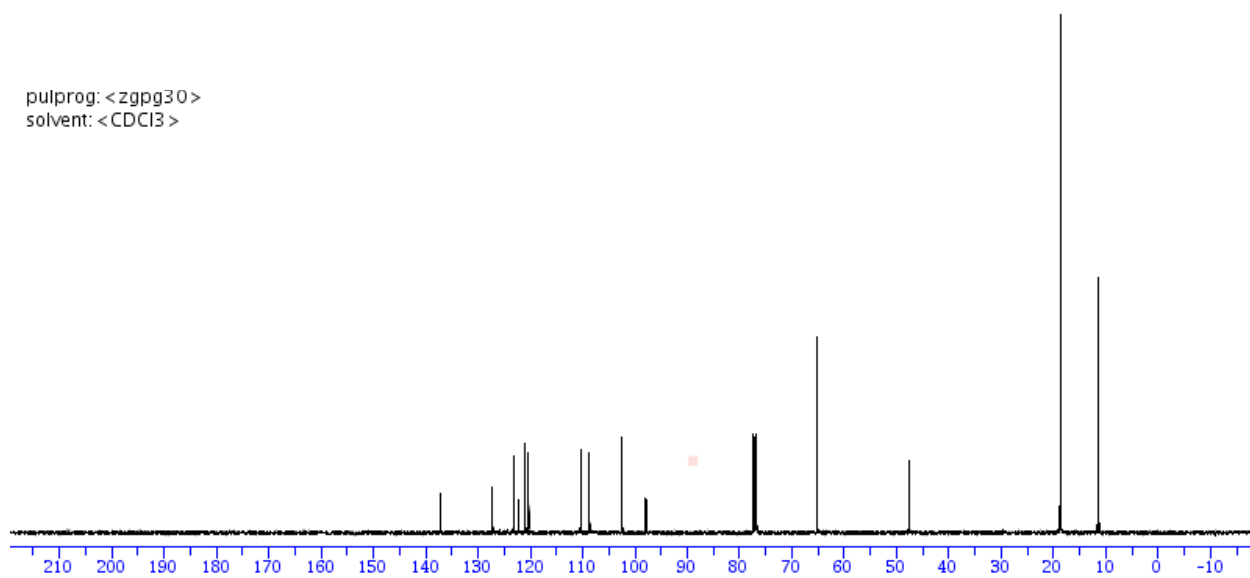


15:16:

pulprog: <zg30>
solvent: <CDCl3>



pulprog: <zgpg30>
solvent: <CDCl3>



title: GL1275
user:

